

Aus den Medizinischen Kliniken und Polikliniken
der Justus Liebig-Universität Gießen

Direktoren: Prof. Dr. H. A. Kühn, Prof. Dr. H. G. Lasch und
Prof. Dr. H. J. Dengler

Abteilung: Prof. Dr. H. G. Lasch

Experimente zur Verbrauchskoagulopathie bei intravenöser Zufuhr von Fett und Endotoxin

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät

der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Wolfgang Schoenborn

aus Remscheid

Gießen 1969



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545915_0077

Aus den Medizinischen Kliniken und Polikliniken
der Justus Liebig-Universität Gießen

Direktoren: Prof. Dr. H. A. Kühn, Prof. Dr. H. G. Lasch und
Prof. Dr. H. J. Dengler

Abteilung: Prof. Dr. H. G. Lasch

Experimente zur Verbrauchskoagulopathie bei intravenöser Zufuhr von Fett und Endotoxin

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Wolfgang Schoenborn

aus Remscheid

Gießen 1969



Dekan: Professor Dr.H. Rettig

Referent: Professor Dr.H.G.Lasch

Korreferent: Professor Dr. H. J. Dengler

Tag der mündlichen Prüfung: 27. Oktober 1969

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

A : Einleitung	5
B : Methodik	9
C : Versuchsreihen	11
D : Ergebnisse	12
E : Tabellen	19
F : Diskussion	41
G : Zusammenfassung	58
H : Literatur	59

A. E I N L E I T U N G

Die Verbrauchskoagulopathie ist eine erworbene Gerinnungsstörung, die auf einer verstärkten intravasalen Gerinnung des Blutes beruht. Es findet sich initial eine vermehrte Gerinnbarkeit, der schnell ein Aktivitätsverlust der Gerinnungsfaktoren Prothrombin, V, VII, VIII, IX, X, XII und XIII folgt (Übersicht bei 54). Gleichzeitig fällt das Fibrinogen im Plasma. Die Thrombozytenzahl ist vermindert. Die Thrombozyten sind auch in ihrer Funktion geschädigt (53, 54, 68). Dieser Vorgang läßt sich am besten mit der Gerinnung von Blut in einem Glasröhrchen vergleichen (51). Es liegt ein Zustand vor, bei dem die normalerweise vorhandene latente Gerinnung (46) in einen Zustand der Hyperreaktivität geraten ist. Der Umsatz der Gerinnungsfaktoren ist so gesteigert, daß es zu einer fortwährenden Thrombin-Fibrinogen-Reaktion kommt, der eventuell so lange anhält, bis kein Fibrinogen im Plasma mehr zur Verfügung steht. Es kann zu einem völligen Versagen der Hämostase kommen.

Beim Kaninchen kann diese Gerinnungsstörung durch zweimalige intravenöse Injektion von Endotoxin ausgelöst werden (generalisiertes Sanarelli-Shwartzmann-Phänomen) (Übersicht bei 68). Der Abstand zwischen den Endotoxininjektionen kann 6-48 Stunden betragen, um ein generalisiertes SSP auszulösen. Meist wird ein Abstand von 24 Stunden gewählt, da hierbei die besten experimentellen Resultate gewonnen werden. Die Mehrzahl der Tiere stirbt innerhalb von 48 Stunden nach der zweiten Injektion im protrahierten Schock. Bei der Obduktion sieht man makroskopisch Infarkte und Blutungen an Niere, Leber, Lunge, Milz, Herz und Darm. Als typisch gilt das Bild der bilateralen Nierenrindennekrose (106). Nierenrindennekrosen sollen sich allerdings nur ausbilden, wenn das Versuchstier die zweite Endotoxininjektion um mindestens 6 Stunden überlebt hat (69). Mikroskopisch sieht man in den kleinen Gefäßen eosinophiles Material, das als Fibrin identifiziert wurde (Übersicht bei 68). Bei der Gerinnungsanalyse des generalisierten SSP wird eine initiale Hyperkoagulabilität direkt nach der ersten Endotoxininjektion deutlich. Anschließend tritt ein Aktivitätsverlust der Gerinnungsfaktoren Prothrombin, V, VII, VIII, IX, X, XII und XIII und ein Abfall des Fibrinogens auf (Übersicht bei 56). Gleichzeitig findet sich, als sehr empfindlicher Indikator einer Gerinnungsaktivierung, ein Abfall der Thrombozytenzahl, der schon 10 Minuten nach der

ersten Endotoxininjektion nachweisbar ist(68).

Sanarelli beobachtete bei seinen ersten Versuchen feinkörnige Fettablagerungen in den Kapillaren(89).Dieser Befund wurde beim generalisierten SSP mehrfach bestätigt(7,90).Beim lokalen SSP stellten KOVATS und Mitarb.(43,44)eine erhebliche Vermehrung der Serumlipide fest,die sie als adrenalinabhängig diskutierten LE QUIRE und Mitarb.(59),HIRSCH und Mitarb.(31)sowie HUTH und Mitarb.(35)fanden beim generalisierten SSP eine deutliche Erhöhung des Cholesterin/Phospholipid-Quotienten,eine Zunahme verschiedener Serumfette und eine langanhaltende Vermehrung der Beta-Lipoproteide.Während die Gerinnungsveränderungen sehr rasch auftreten, d.h.schon sofort nach der ersten Endotoxininjektion,finden sich deutliche Veränderungen des Fettstoffwechsels erst kurz vor der zweiten Endotoxininjektion.Es deuten allerdings Befunde darauf hin,daß ein Anstieg der nicht veresterten Fettsäuren(NEFS)und der Triglyceride auch schon 6 Stunden nach der ersten Endotoxininjektion nachweisbar wird(37).

Zwischen-und Endprodukte der Blutgerinnung(Thromboplastin,Fibrinmonomer und-polymer)werden vom reticulo-endothelialen System aus dem Blut entfernt(58,103).Auch die Blutlipide werden vom RES phagozytiert(36,96).Da das RES gleichzeitig für die Entfernung von zirkulierendem Endotoxin aus dem Blut verantwortlich ist,ist die Phagozytosefähigkeit des RES vermindert(3).So kann es dazu kommen,daß die neu entstehenden Gerinnungszwischenprodukte nicht mehr ausreichend entfernt werden können und es zu ausgeprägter intravasaler Gerinnung mit Thrombenbildung kommt.Es finden sich Fibrin,Thrombozyten und Leukozyten in diesen Thromben,die Fetteinschlüsse aufweisen(Übersicht bei 68).Die nicht abgeräumten Gerinnungszwischenprodukte können weiterhin wirksam bleiben und zu einer weiteren Steigerung der intravasalen Gerinnung führen.Es gelingt,nach Funktionsminderung des RES mit Tusche,Thorotrast,denaturiertem Albumin und anderen Stoffen,durch eine einzige Injektion von Endotoxin das generalisierte SSP mit bilateralen Nierenrindennekrosen auszulösen(Übersicht bei 99)

Dem direkten Einfluß der Blutlipide auf das Blutgerinnungssystem durch Verminderung der Phagocytosefähigkeit der RES-Zellen steht die direkte Wirkung einzelner Lipidfraktionen auf Reaktionen während des Gerinnungsvorganges zur Seite.Es ist bekannt,daß fettreiche Kost eine Hyperkoagulabilität zur Folge hat(Übersicht bei 81).Besonders die Phospholipide-und hier zeichnen sich Phosphatidyläthanolamin und Phosphatidylserin als beson-

ders wirksam aus, haben aber eine starke gerinnungsfördernde Wirkung (14, 29, 39, 45, 62, 76, 77, 80, 82). Beide Phospholipide sind in den Thrombozyten in hoher Konzentration enthalten (Übersicht bei 23). Auch bei der Prothombin-Thrombin-Umwandlung spielen Lipide eine Rolle (97). Cholesterin übt einen hemmenden Einfluß auf die Fibrinolyse aus (80). In den Beta-Lipoproteiden ist Cholesterin in hoher Konzentration enthalten. Freie Fettsäuren können auch zu einer gesteigerten Gerinnungsaktivität führen (15, 16, 32, 36, 42). Ob es dabei zu einer Veränderung der Thrombozytenmembran mit Freisetzung von Thrombozytenfaktor 3 oder zu einer Aktivierung des Hageman-Faktors kommt, kann von den Autoren nicht endgültig gesagt werden. WEDELL und SCHULZ (108) haben nachgewiesen, daß Fettemulsionen von Thrombozyten phagozytiert werden. Es kommt dabei zu einer Steigerung der Klebrigkeit der Blutplättchen. Es findet sich aber nicht nur eine Steigerung der Klebrigkeit und der Aggregationsbereitschaft der Thrombozyten, sondern auch eine Einschränkung der Phagozytosefunktion dieser Zellen.

Der Angriffspunkt des Endotoxins am Gerinnungssystem und am Fettstoffwechsel scheint bis jetzt noch nicht eindeutig geklärt. Nach intravenöser Endotoxingabe kommt es zu einer Steigerung des gesamten Stoffwechsels. Auch an isolierten Zellkulturen konnte diese Endotoxinwirkung gezeigt werden (110). Es finden sich ein erhöhter Sauerstoffverbrauch, erhöhte Lactat- und Pyruvatwerte und bei Zellkulturen eine gesteigerte Lipidsynthese.

Ein weiterer, für das Verständnis der pathogenetischen Zusammenhänge nach Endotoxinzufuhr wichtiger Faktor scheint dadurch gegeben zu sein, daß Endotoxin als Makromolekül vom RES aus dem Blut entfernt wird. So kann es zu einer verminderten Phagozytosefähigkeit der RES-Zellen für Gerinnungszwischen- und -endprodukte und Lipide kommen.

Das auslösende Moment ist beim generalisierten SSP das Endotoxin. Für den letalen Ausgang nach der intravenösen Gabe von Endotoxin ist die generalisierte, intravaskuläre Gerinnung mit anfänglicher Hyperkoagulabilität und darauf folgender Verminderung der Gerinnungsfaktoren mit Abfall des Fibrinogens, quantitativen und qualitativen Thrombozytenstörungen verantwortlich zu machen (54). Das morphologische Substrat der Gerinnungs-

störungen sind ubiquitär nachweisbare, intravasale Fibrinniederschläge(68).

Durch einmalige Gabe einer kleinen Menge Endotoxin ist es bei schwangeren Tieren möglich, ein generalisiertes SSP auszulösen(66). Auch nach Gabe anderer Substanzen als Endotoxin kann man mit einer einmaligen Endotoxininjektion eine Verbrauchskoagulopathie hervorrufen(98). Es schien von besonderem Interesse, die Möglichkeit zu prüfen, durch Kombination einer einmaligen intravenösen Endotoxininjektion und der intravenösen Applikation einer Fettemulsion eine Verbrauchsreaktion des Gerinnungssystems auszulösen, die dem generalisierten SSP vergleichbar ist. Es soll versucht werden, festzustellen, ob die von anderen Untersuchern beobachtete Erhöhung des Serumfettspiegels nur eine Begleiterscheinung im Rahmen der Steigerung des Gesamtstoffwechsels ist, oder ob sie für die Auslösung einer Verbrauchskoagulopathie von pathogenetischer Bedeutung ist.

B. M E T H O D I K

Die Untersuchungen wurden an 38 männlichen und 7 weiblichen Kaninchen durchgeführt. Die Tiere waren durchschnittlich 2,5 kg schwer und wurden ausschließlich mit Grünfutter ernährt. Zur wiederholten Blutentnahme, zur Applikation der Fettemulsion und des Endotoxins wurde ein Ohrkatheter nach der Methode gelegt, wie sie RODRIGUEZ-ERDMANN (85) angegeben hat. Das Blut wurde mit Hilfe einer Wasserstrahlpumpe entnommen. Für die Gerinnungsuntersuchungen wurden silikonisierte Röhrchen, für die Fettanalysen normale Takata-Röhrchen verwendet.

Der Katheter wurde nach jeder Blutentnahme oder Injektion mit steriler Ringer-Lösung gespült. Das entnommene Blut wurde durch das gleiche Volumen Ringer-Lösung ersetzt.

1. Verwendete Materialien

Als Endotoxin wurden Lipopolysaccharide von Escherichia coli verwendet.¹ Es wurden zwei Lösungen angesetzt mit einer Konzentration von 50 Gamma/ml und 100 Gamma/ml Endotoxin. Die Lösungen wurden alle 2 Wochen erneuert. Nach Lösung in steriler physiologischer Kochsalzlösung (0,9%) wurde das Endotoxin durch den Ohrvenenkatheter injiziert.

Für die Fettinfusion wurde eine Öl-in-Wasser Emulsion verwendet, die in 1000 ml Wasser, 100g Baumwollsaatöl, 50g Sorbit und 7,5g Sojaphosphatide als Emulgator enthält (Lipofundin^R, Fa. Braun Melsungen). Die Partikelgröße dieser Emulsion beträgt 0,1 bis 0,4 μ . Diese Fettemulsion wurde den Versuchstieren innerhalb von 2 Stunden durch den Ohrvenenkatheter in einer Dosierung von jeweils 2g/kg Körpergewicht infundiert.

2. Gerinnungsuntersuchungen

Zur Gerinnungsanalyse gelangten 2,5 ml Zitratblut (Na.citricum 3,8%) im Verhältnis 1:10, das innerhalb 3 Stunden nach der Abnahme untersucht wurde. Als Test, der die Gesamtgerinnung erfaßt, wurde die Thrombelastographie gewählt (28). Hierbei ließ sich die Gerinnungszeit (K-Zeit), die Thrombusbildungszeit (R-Zeit) und die maximale Festigkeit des Gerinnsels (H_v) bestimmen. R- und K-Zeit wurden in Minuten, die maximale Festigkeit in Millimetern gemessen.

Die Gerinnungsfaktoren Prothrombin und Faktor V wurden mit den

¹ Das Endotoxin wurde uns freundlicherweise aus dem Max-Planck-Institut für Immunbiologie (Freiburg) (Dir.: Prof. Dr. O. Westphal) zur Verfügung gestellt.

Reagentien der Behring-Werke im Einphasentest nach SCHULTZE und SCHWICK(94) bestimmt. Die Aktivität der Gerinnungsfaktoren wurde in Sekunden gemessen. Eine Verkürzung bzw. Verlängerung der gemessenen Zeiten weist auf eine Aktivitätszu- oder -abnahme hin.

3. Untersuchung der Serumlipide

Für die Fettanalyse wurde jeweils 5 ml Nativblut entnommen und nach 3 Stunden bei 1500 U/min 10 Minuten lang zentrifugiert. Das Serum wurde unmittelbar danach untersucht.

Die Bestimmung des Gesamtcholesterins erfolgte nach ZLATKIS, ZAK, und BOYLE(115). Hierbei extrahiert man 1,0 ml Serum mit Aethanol/Aceton (im Verhältnis 1:1) und verdampft die Extraktionsflüssigkeit. Zu dem Verdampfungsrückstand gibt man nach Abkühlen Eisessig p.a. und 2 ml Farbreagens, das FeCl_3 in konzentrierter Schwefelsäure enthält. Man erhält eine dunkelviolette Lösung, die im Photometer bei 570 nm gemessen wird. Bei jeder Bestimmung wurden zwei Leer- und zwei Kontrollwerte mitbestimmt.

Die Bestimmung der Phospholipide erfolgte nach ZILVERSMIT(114). Es handelt sich hierbei um die Bestimmung des organisch gebundenen Phosphors. Nach Eiweißfällung mit Trichloressigsäure verascht man den Eiweißniederschlag mit Perchlorsäure. Nach der Veraschung wird der Rückstand reduziert und mit Ammoniummolybdat in einen blauen Farbkomplex überführt. Man liest die Extinktion bei 720 nm im Photometer ab.

C.Versuchsreihen

Es wurden drei Versuchsreihen angelegt. Ich untersuchte die Wirkung von

a. einer Fettinfusion alleine

b. einer Endotoxininjektion alleine

c. der Kombination von Fettinfusion und Endotoxininjektion in unterschiedlicher Reihenfolge und verschiedenen Zeitabständen. In der ersten Untersuchungsreihe wurde 7 Tieren nur die Fett-
emulsion infundiert.

Bei der zweiten Untersuchungsreihe wurden 6 Tiere verwendet. Sie erhielten nur eine Endotoxininjektion.

Die dritte Untersuchungsreihe wurde in acht Untergruppen unterteilt. Hierbei wurden 36 Tiere verwendet. Unter Anwendung der gleichen Technik und des gleichen Materials wie bei der ersten und zweiten Untersuchungsreihe wurde die Wirkung einer kombinierten Applikation von Fettemulsion und Endotoxingabe bei unterschiedlicher Aufeinanderfolge und verschiedener zeitlicher Anordnung verglichen.

Untergruppe I: (4 Tiere), 50 Gamma Endotoxin, sofort danach Fett-
infusion

Untergruppe II: (4 Tiere), 50 Gamma Endotoxin, 2 Std. danach Fett-
infusion

Untergruppe III: (4 Tiere), 100 Gamma Endotoxin, 6 Std. danach
Fettinfusion

Untergruppe IV: (4 Tiere), 50 Gamma Endotoxin, 24 Std. danach Fett-
infusion

Untergruppe V: (8 Tiere), Fettinfusion, sofort und bis 20 min da-
nach 50 Gamma Endotoxin

Untergruppe VI: (4 Tiere), Fettinfusion, 2 Std. danach 50 Gamma
Endotoxin

Untergruppe VII: (4 Tiere), Fettinfusion, 6 Std. danach 50 Gamma
Endotoxin

Untergruppe VIII: (4 Tiere), Fettinfusion, 24 Std. danach 50 Gamma
Endotoxin

Die Tiere der Untergruppe VIII wurden auch in der ersten Ver-
suchsreihe untersucht.

D.E.R.G.E.B.N.I.S.S.E

Erste Untersuchungsreihe:

Die Wirkung einer Fettinfusion auf Serumfette und Blutgerinnung beim Kaninchen.

(Tabelle 3-9)

Die Tiere, die eine Fettinfusion erhielten, waren klinisch unauffällig. Alle Tiere überlebten und wurden 24 Stunden nach der Infusion getötet (Tabelle 2). Die Obduktion ergab eine Vergrößerung von Leber und Milz mit gelblicher Fleckung. Ein Tier wies einen Lungeninfarkt von geringer Ausdehnung, 2 Tiere kleine Hämorrhagien auf.

Wie aus Tabelle 5 ersichtlich ist, fand sich bereits eine halbe Stunde nach Infusionsbeginn eine deutliche Verlängerung der R-Zeit des Thrombelastogramms, die sich im Verlauf der weiteren 24 Stunden nach Infusionsbeginn zunehmend verstärkte. Die K-Zeit zeigte das gleiche Verhalten. Die maximale Festigkeit nahm nach 1 Stunde ab und kehrte erst nach 24 Stunden zum Ausgangswert zurück. Die Prothrombinaktivität zeigte dagegen im Vergleich mit den TEG-Werten einen deutlichen Anstieg 1/2 Stunde nach Infusionsbeginn. 1 Stunde nach Beginn der Fettapplikation war ein Aktivitätsverlust messbar, der 24 Stunden nach Ende der Infusion wieder nicht mehr nachweisbar war. Die Gerinnungsaktivität von Faktor V fiel während der Infusion und bis 2 Stunden danach gering ab und kehrte anschließend zum Ausgangswert zurück.

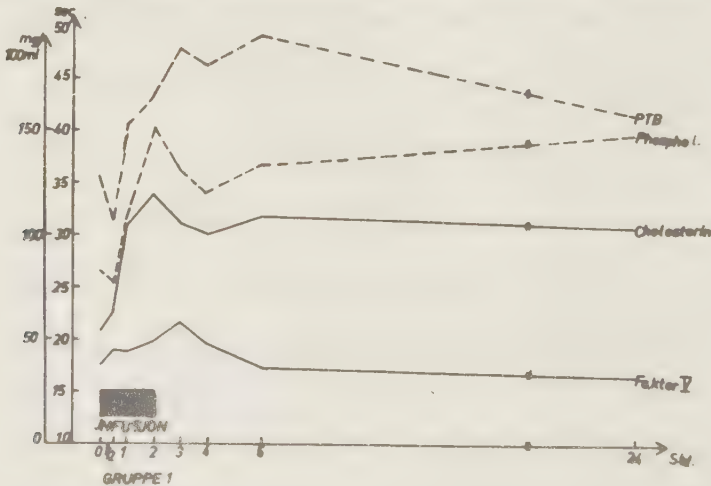


Abb. 1: Verhalten der Mittelwerte von Prothrombin, Faktor V (in sec), Cholesterol und Phospholipiden (in mg/100ml) bei einer Fettinfusion beim Kaninchen.

Cholesterin und Phospholipide stiegen schon während der Infusion an und waren auch noch 24 Stunden nach Versuchsbeginn erhöht. Die Gerinnungsaktivierung, die besonders deutlich in der Erhöhung der Prothrombinaktivität zum Ausdruck kam, ging dem höchsten Anstieg der Serumlipide voraus. (Abb. 1)

Zweite Untersuchungsreihe:

Die Wirkung einer einmaligen Endotoxininjektion auf Serumfette und Blutgerinnung des Kaninchens.

(Tabellen 10-16)

Den Tieren dieser Untersuchungsreihe wurde 50 Gamma Endotoxin injiziert. 2 der 6 Tiere starben nach der Injektion, wahrscheinlich im Endotoxinschock. Bei der Obduktion fanden sich bei 2 Tieren ein hämorrhagisches Lungenödem, bei 2 Tieren flohstichartige Blutungen unter der Nierenkapsel.

Die Mittelwerte der Gerinnungsanalyse wiesen 12 Stunden nach der Endotoxininjektion eine Verlängerung der R- und K-Zeit und eine Verschmälerung der maximalen Festigkeit 6 Stunden nach Endotoxin auf. M_E war 24 Stunden nach der Endotoxininjektion wieder normalisiert. Prothrombin zeigte eine deutliche Aktivitätsminderung 2 Stunden nach der Endotoxininjektion, verglichen mit der ersten Untersuchungsreihe allerdings in geringerem Ausmaße. 24 Stunden nach Beginn des Experimentes waren Aktivitäten messbar, die über dem Ausgangswert lagen. Ein ähnliches Verhalten zeigte Faktor V.

Die gemessenen Serumfette blieben bis 12 Stunden nach der Endotoxingabe im Bereich des Ausgangswertes und stiegen dann auf mehr als das Doppelte an (Tabellen 15 und 16).

Dritte Untersuchungsreihe:

Die Wirkung einer kombinierten intravenösen Applikation von Endotoxin und Fettinfusion auf Serumfette und Blutgerinnung des Kaninchens.

Bei dieser Untersuchungsreihe wurden Untergruppen gebildet, um bei der Injektion einer kleinen Endotoxindosis und einer Fettinfusion sowohl einen Wechsel der zuerst zugeführten Substanz als auch eine zeitliche Differenzierung des Injektionsabstandes berücksichtigen zu können.

Untergruppe I:

Die Wirkung einer Endotoxininjektion mit sofort anschließender Fettinfusion.

(Tabellen 17-23)

Bei dieser Versuchsanordnung starben 2 der 4 Tiere zwei Stunden nach der zweistündigen Fettinfusion. Ein Tier starb 8 Stunden nach Ende der Fettinfusion, ein Tier überlebte den Versuch. Bei der Obduktion ergaben sich folgende Befunde: Bei den schnell gestorbenen Tieren waren makroskopisch Blutungen in Darm, Niere, Leber, Herz und besonders in den Lungen festzustellen. Bei den Tieren, die länger lebten, waren die Blutungen nicht so stark. Im TEG war eine deutliche Verlängerung der R-Zeit und K-Zeit im Sinne einer Verbrauchsreaktion zu messen. Die Gerinnungsaktivität von Prothrombin fällt stark ab, bei dem überlebenden Tier war nach 24 Stunden immer noch ein deutlicher Aktivitätsverlust nachzuweisen. Die Serumlipide stiegen am Ende der Fettinfusion an und waren bei dem überlebenden Tier auch noch nach 24 Stunden erhöht (Tabellen 17-23).

Untergruppe II:

Die Wirkung einer Endotoxininjektion mit einer 2 Stunden später erfolgenden Fettinfusion.

(Tabellen 24-30)

Kein Tier dieser Gruppe überlebte diesen Versuchsansatz. Man sah schwere hämorrhagische Lungeninfarkte, petechiale Blutungen unter die serösen Häute und Blutungen an Niere und Darm (Abb. 2).



Abb. 2: Blutungen und Infarkte



Abb. 3: Tier S 44 (Gruppe 3, II); Schar-
(Lunge) bei Tier S 44 (Gruppe 3, II) lach; starke Fettanfärbung ¹

¹ Für die Durchführung der histologischen Untersuchung bin ich Herrn Dr. Chr. MITTERMAYER, Pathol. Inst. der Univ. Gießen (Direktor: Prof. Dr. SANDRITTER) zu Dank verpflichtet.

Ahnlich wie bei der vorigen Versuchsgruppe wurde auch bei diesen Tieren im TEG das typische Bild der Verbrauchskoagulopathie deutlich. Man sah eine Verlängerung der K- und R-Zeit und eine ausgeprägte Verschmälerung der maximalen Festigkeit. Die Tiere, bei denen schon nach Endotoxin eine Aktivitätsminderung von Prothrombin und Faktor V nachweisbar war, zeigten einen weiteren Abfall der Gerinnungsaktivität nach der Fettinfusion.

Cholesterin und Phospholipide stiegen deutlich an, wobei Cholesterin 4 Stunden nach Ende der Infusion das Dreifache des Ausgangswertes erreichte.

Untergruppe III:

Wirkung einer Endotoxininjektion in Kombination mit einer 6 Stunden später erfolgten Fettinfusion.

(Tabellen 31-37)

Im Verlaufe des Versuches starben 2 von 4 Tieren. Disseminierte Blutungen waren auch hier nachzuweisen, erreichten aber nicht ein solches Ausmaß wie bei den Untergruppen I und II.

Die TEG-Veränderungen nach der Fettapplikation waren im Vergleich zu denen der beiden vorhergehenden Versuchsanordnungen geringer ausgeprägt. Die Messwerte 24 Stunden nach der Infusion lagen im Bereich der Norm. Der Endotoxin-bedingte Aktivitätsverlust von Prothrombin und Faktor V wurde durch die Fettinfusion weiter verstärkt. Bis zum Ende des Versuchs kam es nur zu einem geringen Wiederanstieg der Faktoren.

Cholesterin und Phospholipide stiegen nach Beginn der Infusion schnell an. Dieser Anstieg hielt bis 24 Stunden nach Ende der Infusion an.

Untergruppe IV:

Die Wirkung einer Endotoxininjektion in Kombination mit einer 24 Stunden später erfolgten Fettinfusion.

(Tabellen 38-44)

Alle Tiere dieser Gruppe überlebten diesen Versuch. Man fand allerdings wenig ausgedehnte Hämorrhagien unter Pleura und Nierenkapsel.

Die Gerinnungsanalyse ergab eine geringgradige Verlängerung der R- und K-Zeit; M_E war am Ende der Infusion verschmälert. Prothrombin wies einen Aktivitätsverlust nach Endotoxin und auch nach Applikation der Fettemulsion auf. 24 Stunden nach Ende der Infusion waren normale Werte messbar. Faktor V zeigte nur geringe Aktivitätsschwankungen auf.

Die Serumfette zeigten 24 Stunden nach Endotoxin den schon bekannten Anstieg von Cholesterin und Phospholipiden, deren Messwerte sich nach der Infusion noch geringfügig erhöhten.

Untergruppe V:

Die Wirkung einer Fettinfusion in Kombination mit einer sofort oder 20 Minuten später erfolgenden Endotoxininjektion.

(Tabellen 45-51)

In dieser Gruppe starben 7 von 8 Tieren innerhalb von 6 Stunden nach der Endotoxininjektion. Die Obduktion ergab massive subpleurale Blutungen und hämorrhagische Lungeninfarkte. Blutungen fanden sich auch in den anderen Organen. Es war auffallend, daß der Magen-Darm-Bereich besonders stark betroffen war. Bei den Tieren mit der umgekehrten Reihenfolge der Substanzenapplikation war es nicht zu so starken Nierenblutungen gekommen.

Während die K-Zeit des TEGs eine zunehmende Verlängerung aufwies, sah man bei der R-Zeit eine vorübergehende deutliche Verkürzung nach der Endotoxininjektion. Die maximale Festigkeit zeigte eine starke Verminderung der Amplitude. Das überlebende Tier hatte 24 Stunden nach Endotoxin ein normales TEG. Diesen Befunden entsprechend, war ein maximaler Aktivitätsabfall von Prothrombin und Faktor V nachweisbar.

Die Serumlipide stiegen mit der Infusion an und blieben auch danach erhöht.

Untergruppe VI:

Die Wirkung einer Fettinfusion in Kombination mit einer 2 Stunden später erfolgten Endotoxininjektion.

(Tabellen 52-58)

Kein Tier dieser Gruppe überlebte bei diesem Versuchsansatz. Die Obduktionsbefunde waren nicht so eindrucksvoll wie bei der vorhergehenden Gruppe. Es fanden sich allerdings auch generalisierte Blutungen. Man konnte aber keine Prädispositionsstellen für die Blutungen finden. Nierenrindenblutungen waren nicht vorhanden.

Die Thrombelastogramme ergaben eine deutliche Verlängerung der R- und K-Zeit, wobei auffiel, daß es durch die Endotoxininjektion nicht zu einer Verstärkung dieser Veränderungen kam. Prothrombin und Faktor V wiesen im Verlauf des gesamten Versuchs einen kontinuierlichen Aktivitätsverlust auf.

Im Gegensatz zu den erhöhten Cholesterinwerten wiesen die Phospholipide nur einen vorübergehenden Anstieg auf, der auch nach 4 Stunden noch nachweisbar war.

Untergruppe VII:

Die Wirkung einer Fettinfusion in Kombination mit einer 6 Stunden später erfolgenden Endotoxininjektion.

(Tabellen 59-65)

2 der 4 Tiere starben innerhalb der ersten 6 Stunden nach der Endotoxininjektion. 2 Tiere überlebten das Experiment. Im Vergleich zu den Obduktionsergebnissen der Untergruppen V und VI waren die der Untergruppe VII weniger auffallend. Man konnte zwar auch hier Blutungen feststellen, aber Zahl und Ausdehnung der Einzelblutungen waren wesentlich geringer.

Die Werte des TEGs schwankten nur um den Ausgangswert und waren uncharakteristisch. Die Aktivität der Gerinnungsfaktoren fiel nach der Fettinfusion ab, und stieg nach Endotoxin kurzzeitig wieder an. Prothombin wies ebenso wie Faktor V 2 Stunden nach der Endotoxininjektion einen Aktivitätsverlust auf. Die Werte der Faktoren waren 24 Stunden nach Endotoxin immer noch deutlich erniedrigt.

Ein Anstieg von Cholesterin und Phospholipiden war auch bei diesem Versuchsansatz zu verzeichnen, wobei 24 Stunden nach der Endotoxininjektion der Cholesterinwert das Vierfache, der Phospholipidwert das Zweifache des Ausgangswertes erreichte.

Untergruppe VIII:

Die Wirkung einer Fettinfusion in Kombination mit einer 24 Stunden später erfolgenden Endotoxininjektion.

(Tabellen 66-72)

Von 4 Tieren starben 3 innerhalb der ersten 6 Stunden nach der Endotoxingabe. 1 Tier überlebte den Versuch. Außer wenig ausge dehnten subpleuralen Blutungen bei 2 Tieren waren keine pathologischen Befunde zu erheben.

Die R-Zeit, die am Ende der Infusion gering verlängert war, war 24 Stunden nach Infusionsende erheblich verlängert. 1 Stunde nach Endotoxingabe kam es zu einer Verkürzung, die aber wieder schnell in eine Verlängerung überwechselte. Die K-Zeit wies 1/2 Stunde nach Endotoxin eine Verlängerung auf, die 24 Stunden nach der Endotoxininjektion besonders deutlich war. M_E war vermindert mit einem Minimum 4 Stunden nach der Infusion. Auch hier kam es eine Stunde nach der Endotoxininjektion zu einer erneuten Verschmälerung der Amplitude, die 24 Stunden nach Endotoxin besonders auffallend war. Die Prothrombinaktivität nahm jeweils 1/2 Stunde nach Fettinfusion bzw. Endotoxininjektion zu, und fiel im Verlauf

der nächsten 24 Stunden deutlich ab. Die Aktivität von Faktor V wies nur unmittelbar nach Fettinfusion bzw. Endotoxininjektion einen Aktivitätsverlust auf, der nicht sehr ausgeprägt war. 24 Stunden nach Fettgabe bzw. Endotoxin war er nicht mehr nachweisbar.

Die Serumfette waren schon am Ende der Infusion angestiegen und wiesen einen erneuten Anstieg nach der Endotoxininjektion auf.

E. T A B E L L E N

Damit die Tabellen besser verstanden werden können, seien noch einige Erklärungen hinzugefügt:

In der ersten Spalte unter 0 erscheint jeweils der Ausgangswert, der vor Beginn des Versuchs abgenommen wurde. Die danach erscheinenden Zeitangaben beziehen sich auf die Blutentnahmezeiten, nach Beginn des Versuchs; es sei denn, sie seien gesondert bezeichnet. Über die Messung der Aktivität der Gerinnungsfaktoren wurde schon in dem methodischen Teil der Arbeit eingegangen.

Tabelle 1:

Reihenfolge der Applikation der Substanzen		Nr. der Tiere
1. Fettinfusion (2g/kg)		15, 16, 17, 18, 25, 26, 33
2. Endotoxin (50 mg)		19, 20, 21, 22, 23, 24
3, I. Endotoxin (50mg), sofort nach der Inj. Fettinfusion (2g/kg)		34, 35, 42, 43
3, II. " ("), 2 Std. "	"	29, 30, 44, 45
3, III. " (100mg), 6 Std. "	"	27, 28, 54, 55
3, IV. " (50mg), 24 Std. "	"	47, 50, 51, 62
3, V. Fettinfusion (2g/kg), sofort oder 20 min danach		11, 12, 13, 14
Endotoxin (50mg)		36, 37, 48, 49
3, VI. Fettinfusion (2g/kg), 2 Std. nach der Inf. Endotoxin (50mg)		38, 39, 52, 53
3, VII. " ("), 6 Std. "	"	(") 41, 56, 57, 59
3, VIII. " ("), 24 Std. "	"	(") 16, 25, 26, 33

Tabelle 2:

Absterberate der Versuchstiere

Gruppe	Zahl d. Tiere	Tod innerhalb d. ersten 6 Std. nach d. ausl. Ereignis	Tod innerh. von 24 Std. nach d. ausl. Ereignis	getötet
1	7	-	-	7
2	6	2	-	4
3, I.	4	2	1	1
3, II.	4	3	1	-
3, III.	4	1	1	2
3, IV.	4	-	-	4
3, V.	8	7	-	1
3, VI.	4	3	1	-
3, VII.	4	2	-	2
3, VIII.	4	3	-	1

Tabelle 3:PROTHROMBIN-Aktivität in Sekunden(Gruppe 1)

Tier-Nr.	0	1/2	1	2	3	4	6	24
15	-	-	48,0	42,0	45,0	55,5	51,0	-
16	52,0	-	47,0	42,0	58,0	55,0	50,5	38,0
17	27,5	-	33,5	36,5	45,0	46,5	51,0	-
18	43,0	-	51,0	56,5	56,0	48,0	64,0	47,0
25	27,0	33,0	31,0	40,0	44,0	40,0	38,5	27,0
26	28,5	30,5	31,5	33,0	37,0	33,0	40,0	27,0
33	-	-	-	53,5	54,0	-	-	57,0
<u>Mittel</u>	35,6	31,7	40,3	43,3	47,8	46,3	49,1	39,2

Tabelle 4:FAKTOR V-Aktivität in Sekunden(Gruppe 1)

Tier-Nr.	0	1/2	1	2	3	4	6	24
15	-	-	17,5	16,0	17,0	18,5	17,5	-
16	12,0	-	15,0	16,5	20,5	18,5	17,0	14,0
17	19,0	-	23,5	17,0	18,5	19,5	15,0	-
18	20,0	-	20,5	23,5	24,0	22,0	16,0	15,5
25	20,5	20,0	19,5	23,5	33,5	23,0	21,0	17,0
26	17,0	18,0	17,5	21,5	17,0	16,0	17,0	17,0
33	-	-	-	21,0	21,0	-	-	19,0
<u>Mittel</u>	17,5	19,0	18,9	19,9	21,6	19,6	17,3	16,5

Tabelle 5:R-ZEIT in Minuten(Gruppe 1)

Tier-Nr.	0	1/2	1	2	3	4	6	24
15	-	-	-	3'30	6'30	4'30	4'00	-
16	4'45	-	5'30	4'00	5'00	8'30	4'30	-
17	3'45	-	5'00	6'00	5'30	8'45	13'30	7'00
18	2'45	-	4'30	4'00	4'15	4'30	6'00	6'30
25	4'30	6'45	3'30	7'30	4'30	6'00	6'30	10'30
26	5'30	4'00	4'45	5'30	5'30	3'45	6'00	8'15
33	-	-	-	5'45	4'30	-	-	8'45
<u>Mittel</u>	4'00	5'20	4'40	5'10	5'06	6'00	6'45	8'12

Tabelle 6: K-ZEIT in MINUTEN(Gruppe 1)

Tier-Nr.	0	1/2	1	2	3	4	6	24
15	-	-	-	1'30	1'30	1'30	2'00	-
16	1'30	-	1'20	0'45	2'30	2'00	n.m.	-
17	3'00	-	2'15	2'00	2'45	3'30	3'45	3'00
18	1'15	-	1'00	1'10	1'10	1'05	1'30	2'00
25	1'30	3'00	3'30	3'30	2'00	2'00	2'00	2'00
26	1'30	1'00	1'30	1'30	1'15	1'15	2'15	2'15
33	-	-	-	(22'00)	(8'15)	-	-	7'00
<u>Mittel</u>	1'45	2'00	1'55	1'45	1'50	1'55	2'20	3'10

n.m.:nicht messbare K-Zeit

Tabelle 7: MAXIMALE AMPLITUDE $\rightarrow M_E$ in Millimeter(Gruppe 1)

Tier-Nr.	0	1/2	1	2	3	4	6	24
15	-	-	-	51,3	48,5	42,0	53,5	-
16	60,0	-	61,0	49,5	42,3	39,5	16,5	-
17	46,0	-	55,0	49,5	43,0	46,0	50,0	63,0
18	52,0	-	57,0	52,0	54,0	53,0	50,5	58,5
25	67,8	48,5	36,0	45,0	51,0	53,0	51,0	70,0
26	71,5	75,0	73,0	67,0	68,0	67,5	71,0	74,0
33	-	-	-	74,6	50,0	-	-	81,3
<u>Mittel</u>	59,46	61,3	56,0	52,3	51,16	50,3	50,71	61,1

Tabelle 8:CHOLESTERIN in mg/100ml(Gruppe 1)

Tier-Nr.	0	1/2	1	2	3	4	6	24
15	88	-	126	189	183	154	134	142
16	58	-	92	174	136	114	168	128
17	80	-	200	162	125	111	103	90
18	9	-	54	81	88	83	63	43
25	49	51	47	61	63	49	82	55
26	51	75	65	86	88	88	99	104
33	46	-	-	80	59,5	-	-	165
<u>Mittel</u>	54	63	104	119	106	100	108	104

Tabelle 9: PHOSPHOLIPIDE in mg/100 ml(Gruppe 1)

Tier-Nr.	0	1/2	1	2	3	4	6	24
15	100	-	135	260	240	134	159	214
16	99	-	132	189	131	103	166	152
17	141	-	145	191	119	146	128	171
18	47	-	82	153	143	144	125	77
25	66	73	67	85	79	87	109	93
26	69	82	94	113	105	108	110	131
33	55	-	-	68	106	-	-	205
<u>Mittel</u>	82,5	77,5	109	151	132	120,5	133	149

Tabelle 10: PROTHROMBIN-Aktivität in Sekunden(Gruppe 2)

Tier-Nr.	0	1/2	1	2	6	12	24
19	33,0	33,0	27,0	-	-	-	-
20	46,0	49,0	41,0	46,5	51,0	-	31,5
21	37,0	39,0	45,0	43,0	46,0	40,0	27,5
22	34,5	34,0	39,0	-	-	-	-
23	26,5	28,0	28,5	32,5	37,5	27,0	28,5
24	35,5	34,0	35,0	44,0	45,0	32,0	30,0
<u>Mittel</u>	35,4	36,2	36,0	41,5	44,9	33,0	29,5

Tabelle 11: FAKTOR V -Aktivität in Sekunden(Gruppe 2)

Tier-Nr.	0	1/2	1	2	6	12	24
19	13,0	13,0	15,5	-	-	-	-
20	15,0	18,5	16,0	17,5	19,5	-	12,0
21	20,5	18,0	16,0	21,0	19,0	21,0	18,0
22	18,0	17,0	17,0	19,0	-	-	-
23	17,0	16,5	15,5	15,5	22,0	17,0	17,0
24	18,5	17,0	16,0	16,5	23,0	18,0	23,5
<u>Mittel</u>	17,0	16,6	16,4	17,6	19,6	18,6	17,5

Tabelle 12: R-ZEIT in Minuten(Gruppe 2)

Tier-Nr.	0	1/2	1	2	6	12	24
19	6'15	7'00	3'00	-	-	-	-
20	5'00	4'45	5'00	5'00	4'30	-	10'45
21	8'00	6'45	7'00	4'45	6'45	13'30	8'50
22	3'45	4'30	3'30	-	-	-	-
23	6'45	9'30	5'00	4'15	4'30	9'15	17'00
24	6'45	6'30	7'30	6'00	5'30	6'30	7'30
<u>Mittel</u>	6'05	6'30	5'10	5'00	5'19	9'45	11'00

Tabelle 13: K-ZEIT in Minuten(Gruppe 2)

Tier-Nr.	0	1/2	1	2	6	12	24
19	1'30	2'00	2'00	-	-	-	-
20	1'30	1'15	1'45	2'15	1'30	-	2'30
21	2'30	1'30	2'00	1'30	2'00	5'00	4'00
22	1'15	2'00	4'30	-	-	-	-
23	1'30	2'30	1'45	1'15	2'15	4'00	5'00
24	1'00	1'30	2'00	1'15	2'30	2'15	2'30
<u>Mittel</u>	1'30	1'47	2'33	1'34	2'04	3'45	3'30

Tabelle 14: MAXIMALE AMPLITUDE = M_E in Millimeter(Gruppe 2)

Tier-Nr.	0	1/2	1	2	6	12	24
19	65,0	63,5	56,0	-	-	-	-
20	60,0	59,0	55,5	45,5	53,0	-	55,5
21	54,0	57,0	55,0	59,5	53,0	48,0	46,0
22	57,0	52,0	32,5	-	-	-	-
23	67,5	65,0	65,0	63,0	52,0	48,0	62,6
24	58,0	57,5	57,0	58,0	45,81	49,0	56,5
<u>Mittel</u>	60,25	59,0	53,5	56,8	50,93	48,3	55,16

Tabelle 15: CHOLESTERIN in mg/100 ml (Gruppe 2)

Tier-Nr.	0	1/2	1	2	6	12	24
19	72	75	-	-	-	-	-
20	71	58	60	57	47	-	132
21	60	69	66	64	71	127	175
22	54	49	42,5	-	-	-	-
23	33	47,5	42	39	47	60	94
24	64	60	59	60	50,5	78	113
<u>Mittel</u>	59	59,7	53,9	55	54	88,3	141,3

Tabelle 16: PHOSPHOLIPIDE in mg/100 ml (Gruppe 2)

Tier-Nr.	0	1/2	1	2	6	12	24
19	128	117	-	-	-	-	-
20	126	129	110	97	68	-	156
21	97	107	104	85	114	202	222
22	107	89	89	-	-	-	-
23	65	85	90	74	109	90	154
24	89	92	95	82	95	127	220
<u>Mittel</u>	85,3	86,5	97,6	84,5	96,5	139,6	188

Tabelle 17: PROTHROMBIN-Aktivität in Sekunden (Gruppe 3, I)

Tier-Nr.	0	1/2	1	2	2 1/2	3	4	6	24
34	28,5	45,0	51,5	73,0	-	78,0	-	-	-
35	34,0	44,5	53,0	68,0	-	91,0	91,0	-	-
42	45,0	51,5	57,5	73,0	90,0	91,0	84,0	-	-
43	42,0	48,5	51,0	82,0	92,0	73,0	67,0	64,0	52,0
<u>Mittel</u>	37,4	47,4	53,25	74,0	91,0	85,0	80,0	64,0	52,0

Tabelle 18: FAKTOR V-Aktivität in Sekunden(Gruppe 3,I)

Tier-Nr.	0	1/2	1	2	2 1/2	3	4	6	24
34	20,5	20,5	23,5	33,0	-	35,0	-	-	-
35	20,5	23,0	25,0	33,5	-	39,5	41,5	-	-
42	19,0	20,0	17,5	24,0	25,0	24,5	26,5	-	-
43	17,5	18,5	16,0	24,0	27,0	26,5	27,0	22,5	21,0
<u>Mittel</u>	19,4	20,5	20,5	28,6	26,0	30,0	32,5	22,5	21,0

Tabelle 19: R-ZEIT in Minuten(Gruppe 3,I)

Tier-Nr.	0	1/2	1	2	2 1/2	3	4	6	24
34	3'00	10'00	12'15	15'30	-	13'00	-	-	-
35	4'30	16'15	14'00	12'00	-	15'00	16'30	-	-
42	4'45	7'00	7'30	8'50	9'15	7'00	6'30	18'15	
43	3'30	5'00	7'30	10'00	7'45	8'45	9'00	8'00	7'30
<u>Mittel</u>	3'55	9'30	10'20	11'35	8'30	10'15	11'15	13'05	7'30

Tabelle 20: K-ZEIT in Minuten(Gruppe 3,I)

Tier-Nr.	0	1/2	1	2	2 1/2	3	4	6	24
34	1'15	6'30	12'00	n.m.	-	n.m.	-	-	-
35	1'30	25'00	n.m.	n.m.	-	n.m.	n.m.	-	-
42	1'20	2'00	2'00	4'00	4'30	4'15	10'30	n.m.	-
43	0'45	1'15	1'45	3'15	2'00	2'00	2'45	2'30	2'40
<u>Mittel</u>	1'13	8'40	4'40	3'35	3'15	3'08	6'48	2'30	2'40

Tabelle 21: MAXIMALE AMPLITUDE =M_p in Millimeter(Gruppe 3,I)

Tier-Nr.	0	1/2	1	2	2 1/2	3	4	6	24
34	60,0	32,5	28,0	11,0	-	10,0	-	-	-
35	58,0	25,0	17,0	9,5	-	8,0	8,0	-	-
42	59,0	56,0	54,0	45,0	42,5	38,5	28,0	6,0	-
43	59,5	58,5	56,0	46,0	49,0	47,0	45,5	44,0	52,0
<u>Mittel</u>	59,16	43,0	38,75	27,82	45,6	45,6	22,82	25,0	52,0

Tabelle 22: CHOLESTERIN in mg/100 ml (Gruppe 3,I)

Tier-Nr.	0	1/2	1	2	2 1/2	3	4	6	24
34	71,5	60,0	65,0	81,0	-	96,0	-	-	-
35	114,0	114,0	117,0	125,0	-	98,0	95,5	-	-
42	28,5	36,5	16,0	130,0	121,0	-	106,5	105,5	-
43	-	40,0	54,0	117,5	-	146,0	124,0	163,0	99,0
Mittel	71,3	62,6	63,0	113,4	121,0	113,3	108,6	134,3	99,0

Tabelle 23: PHOSPHOLIPIDE in mg/100 ml (Gruppe 3,I)

Tier-Nr.	0	1/2	1	2	2 1/2	3	4	6	24
34	111,0	100,0	113,0	129,0	-	399,0	-	-	-
35	156,0	152,0	153,0	130,0	-	122,5	154,0	-	-
42	85,5	162,0	94,5	161,0	123,5	124,5	144,0	190,0	-
43	-	82,5	116,0	163,0	158,0	190,0	190,0	200,0	322,0
Mittel	117,5	124,1	119,1	145,8	140,8	209,0	162,6	195,0	322,0

Tabelle 24: PROTHROMBIN-Aktivität in Sekunden (Gruppe 3,II)

Tier-Nr.	Endotoxin		Fettinfusion			4 1/2 5		6	8
	0	1	2	3	4				
29	29,0	43,0	52,0	60,0	62,5	-	-	-	-
30	36,5	40,0	48,5	60,0	65,0	-	75,5	75,0	-
44	49,0	43,0	48,5	61,0	68,0	78,0	75,0	74,0	62,5
45	41,5	46,0	51,0	52,0	76,0	75,0	77,0	72,0	90,5
Mittel	39,0	43,0	50,0	58,25	67,8	76,2	75,6	73,0	76,5

Tabelle 25: FAKTOR V-Aktivität in Sekunden (Gruppe 3,II)

Tier-Nr.	Endotoxin		Fettinfusion			4 1/2 5		6	8
	0	1	2	3	4				
29	16,0	15,0	19,5	21,0	24,5	-	-	-	-
30	15,5	13,0	17,5	23,0	27,0	-	30,0	29,5	-
44	20,0	20,0	20,0	21,5	26,0	24,0	25,5	23,5	24,5
45	20,0	16,0	20,0	22,0	25,5	24,5	25,0	29,5	29,5
Mittel	17,8	16,0	18,75	21,8	25,75	26,2	26,6	26,5	27,0

Tabelle 26: R-ZEIT in Minuten(Gruppe 3,II)

Tier-Nr.	Endotoxin		Fettinfusion					6	8
	0	1	2	3	4	4 1/2	5		
29	5'15	6'15	5'30	11'45	10'00	-	-	-	-
30	8'30	9'00	3'30	7'15	9'45	-	15'15	17'30	-
44	8'45	9'00	8'45	11'45	15'30	13'30	8'15	14'30	22'00
45	8'45	6'00	8'00	9'45	15'45	10'15	11'30	15'30	23'00
<u>Mittel</u>	7'48	7'33	6'25	10'07	12'45	13'00	12'25	15'00	22'30

Tabelle 27: K-ZEIT in Minuten(Gruppe 3,II)

Tier-Nr.	Endotoxin		Fettinfusion					6	8
	0	1	2	3	4	4 1/2	5		
29	3'30	2'30	12'45	10'30	47'30	-	-	-	-
30	3'15	2'15	5'00	n.m.	n.m.	-	n.m.	n.m.	-
44	3'00	3'15	2'30	5'00	20'15	17'15	n.m.	39'15	n.m.
45	3'15	2'00	3'30	8'15	n.m.	n.m.	n.m.	n.m.	n.m.
<u>Mittel</u>	3'15	2'30	5'55	7'55	33'50	17'15	n.m.	39'15	n.m.

n.m.=nicht messbare K-Zeiten

Tabelle 28: MAXIMALE AMPLITUDE in Millimeter(Gruppe 3,II)

Tier-Nr.	Endotoxin		Fettinfusion					6	8
	0	1	2	3	4	4 1/2	5		
29	55,0	60,0	22,5	32,0	21,0	-	-	-	-
30	52,0	50,0	32,0	15,0	16,0	-	10,0	5,5	-
44	44,5	46,0	49,0	38,0	22,5	24,5	17,0	20,5	14,5
45	49,5	48,0	45,0	33,0	10,5	9,0	9,0	7,0	9,5
<u>Mittel</u>	50,25	51,0	37,16	29,5	17,5	16,75	13,0	11,0	12,0

Tabelle 29: CHOLESTERIN in mg/100 ml(Gruppe 3,II)

Tier-Nr.	Endotoxin		Fettinfusion					6	8
	0	1	2	3	4	4 1/2	5		
29	31,0	34,0	46,5	43,0	49,0	-	-	-	-
30	32,0	52,0	39,5	50,0	46,5	-	63,5	70,0	-
44	-	40,5	38,0	80,5	99,0	88,0	-	72,0	97,0
45	33,0	67,5	44,0	88,5	76,5	85,0	64,0	82,5	114,5
<u>Mittel</u>	32,0	48,5	42,0	65,5	67,75	86,5	63,75	74,8	105,75

Tabelle 30: PHOSPHOLIPIDE in mg/100 ml(Gruppe 3,II)

Tier-Nr.	Endotoxin		Fettinfusion						
	0	1	2	3	4	4 1/2	5	6	8
29	69,0	78,0	78,0	93,0	95,0	-	-	-	-
30	84,0	90,0	81,5	91,0	95,0	-	172,0	152,0	-
44	-	82,5	97,0	100,0	122,5	108,0	-	122,0	151,0
45	86,5	111,5	87,5	96,0	145,0	114,0	110,0	113,0	132,0
<u>Mittel</u>	79,8	90,5	86,0	95,0	114,4	111,0	141,0	129,0	141,5

Tabelle 31: PROTHROMBIN-Aktivität in Sekunden(Gruppe 3,III)

Tier-Nr.	Endotoxin		Fettinfusion						
	0	2	6	7	8	9	12	18	30
27	33,5	-	43,0	47,0	55,0	-	64,5	55,0	47,5
28	28,0	-	41,0	42,5	55,5	-	58,0	-	-
54	33,5	37,0	29,5	78,0	-	-	-	-	-
55	41,5	47,5	55,0	60,0	65,0	64,5	66,0	-	48,0
<u>Mittel</u>	34,07	42,05	42,07	56,8	58,16	64,5	62,8	55,0	47,75

Tabelle 32: FAKTOR V-Aktivität in Sekunden(Gruppe 3,III)

Tier-Nr.	Endotoxin		Fettinfusion						
	0	2	6	7	8	9	12	18	30
27	18,5	-	19,5	19,0	25,0	-	29,5	21,0	26,5
28	15,0	-	19,0	16,0	20,5	-	25,0	-	-
54	20,0	20,0	24,5	29,0	-	-	-	-	-
55	19,5	19,0	22,5	25,0	28,0	26,5	28,5	-	21,5
<u>Mittel</u>	18,25	19,5	21,38	22,25	24,5	26,5	27,6	21,0	24,0

Tabelle 33: R-ZEIT in Minuten(Gruppe 3,III)

Tier-Nr.	Endotoxin		Fettinfusion						
	0	2	6	7	8	9	12	18	30
27	7'30	-	5'45	12'00	10'30	-	6'00	8'45	7'30
28	7'30	-	8'00	8'30	12'00	-	12'15	-	-
54	2'15	3'15	2'30	6'15	-	-	-	-	-
55	5'00	6'15	6'15	6'15	7'00	6'30	7'45	-	9'30
<u>Mittel</u>	5'34	4'45	5'38	8'15	9'50	6'30	8'40	8'45	8'30

Tabelle 34: K-ZEIT in Minuten(Gruppe 3,III)

Tier-Nr.	Endotoxin		Fettinfusion						
	0	2	6	7	8	9	12	18	30
27	2'00	-	3'30	8'00	10'45	-	7'45	4'45	3'30
28	1'30	-	2'45	9'00	31'15	-	19'15	-	-
54	0'45	0'50	8'30	3'30	-	-	-	-	-
55	1'45	2'15	2'45	2'30	2'30	3'15	3'15	-	2'15
<u>Mittel</u>	1'30	1'32	4'23	5'45	18'10	3'15	10'05	4'45	2'53

Tabelle 35: MAXIMALE AMPLITUDE in Millimeter(Gruppe 3,III)

Tier-Nr.	Endotoxin		Fettinfusion						
	0	2	6	7	8	9	12	18	30
27	59,5	-	45,0	35,5	32,0	-	34,0	42,0	46,5
28	64,0	-	55,0	33,5	22,5	-	28,0	-	-
54	-	-	-	-	-	-	-	-	- X
55	55,0	57,0	45,0	52,0	-	40,5	-	-	58,0
<u>Mittel</u>	59,5	57,0	48,3	40,3	18,18	40,5	31,0	42,0	34,83

X =wegen Fibrinolyse nicht messbar

Tabelle 36: CHOLESTERIN in mg/100 ml(Gruppe 3,III)

Tier-Nr.	Endotoxin		Fettinfusion						
	0	2	6	7	8	9	12	18	30
27	56,0	-	54,5	50,0	86,0	-	99,0	149,0	166,0
28	41,0	-	24,0	53,0	62,0	-	60,0	-	-
54	6,0	9,0	15,5	25,0	-	-	-	-	-
55	24,5	35,5	36,0	81,0	107,0	171,5	160,0	-	175,0
<u>Mittel</u>	31,83	22,25	32,5	52,25	85,0	171,5	106,3	149,0	170,5

Tabelle 37: PHOSPHOLIPIDE in mg/100 ml(Gruppe 3,III)

Tier-Nr.	Endotoxin		Fettinfusion						
	0	2	6	7	8	9	12	18	30
27	86,0	-	61,0	70,0	98,0	-	131,0	218,0	279,0
28	76,0	-	47,0	63,5	60,0	-	100,0	-	-
54	79,5	79,5	80,5	99,0	-	-	-	-	-
55	122,5	150,0	125,0	142,5	171,0	157,0	222,0	-	350,0
<u>Mittel</u>	91,25	114,75	78,4	93,75	109,6	157,0	151,0	218,0	314,5

Tabelle 38: PROTHROMBIN-Aktivität in Sekunden(Gruppe 3,IV)

Tier-Nr.	Endotoxin				Fettinfusion						
	0	1	2	4	24	1	2	3	4	8	24
47	46,5	50,5	57,0	55,0	46,0	57,5	54,5	52,5	58,5	59,0	44,0
50	45,0	47,5	61,0	60,5	43,5	45,0	42,5	47,0	48,0	54,5	34,0
51	44,0	45,5	39,0	50,5	40,5	36,5	45,0	56,0	56,0	73,0	36,5
62	35,0	40,5	36,0	47,5	37,0	34,5	39,5	42,0	38,5	40,0	36,0
<u>Mittel</u>	42,6	46,0	48,25	53,4	41,75	43,4	45,4	49,38	50,25	56,5	37,68

Tabelle 39: FAKTOR V-Aktivität in Sekunden(Gruppe 3,IV)

Tier-Nr.	Endotoxin				Fettinfusion						
	0	1	2	4	24	1	2	3	4	8	24
47	16,5	19,0	20,5	22,0	16,5	19,5	17,0	18,5	20,5	18,5	18,5
50	18,5	18,0	18,0	19,5	19,0	18,5	17,0	16,5	18,5	18,0	17,0
51	16,5	17,5	18,0	18,5	15,5	16,5	15,5	17,0	19,0	17,5	16,5
62	20,0	21,0	21,5	22,0	23,0	19,0	22,0	22,5	21,0	22,5	20,0
<u>Mittel</u>	17,83	18,83	19,5	20,5	18,5	18,38	17,83	18,63	19,75	19,13	18,0

Tabelle 40: R-ZEIT in Minuten(Gruppe 3,IV)

Tier-Nr.	Endotoxin				Fettinfusion						
	0	1	2	4	24	1	2	3	4	8	24
47	7'15	7'35	5'30	8'30	10'00	4'45	8'00	7'00	9'15	10'30	3'15
50	6'45	7'30	4'45	8'15	9'15	8'30	9'15	9'15	8'45	11'30	7'30
51	6'55	7'00	6'15	5'30	9'45	11'30	9'00	10'15	13'30	21'30	10'00
62	8'00	6'15	3'45	5'45	6'20	4'00	8'40	9'25	6'00	9'10	8'20
<u>Mittel</u>	7'15	7'05	5'03	7'00	8'50	7'10	7'30	9'00	9'23	13'10	7'15

Tabelle 41: K-ZEIT in Minuten(Gruppe 3,IV)

Tier-Nr.	Endotoxin				Fettinfusion						
	0	1	2	4	24	1	2	3	4	8	24
47	2'30	3'15	5'00	3'45	4'30	3'00	2'30	1'45	2'20	2'45	2'00
50	1'45	1'45	1'00	2'00	2'30	2'00	5'30	4'30	3'30	2'45	1'15
51	1'55	1'45	2'00	1'15	2'30	3'00	2'45	2'00	4'15	6'00	2'00
62	1'50	1'45	0'50	1'25	1'35	1'15	2'35	2'50	1'25	4'05	1'50
<u>Mittel</u>	2'00	2'07	2'12	2'06	2'45	2'19	3'20	2'45	2'52	3'51	1'45

Tabelle 42: MAXIMALE AMPLITUDE in Millimeter (Gruppe 3, IV)

Tier-Nr.	Endotoxin				Fettinfusion						
	0	1	2	4	24	1	2	3	4	8	24
47	50,5	45,0	35,0	40,5	45,0	55,0	55,0	58,16	58,16	56,0	60,5
50	63,0	60,5	63,0	63,0	60,5	61,0	44,5	50,0	-	-	76,0
51	61,5	61,0	60,0	57,0	70,0	56,0	-	49,0	42,0	42,5	74,0
62	62,5	62,5	68,0	67,0	67,5	70,0	43,5	38,0	49,0	56,5	72,0
<u>Mittel</u>	59,38	57,25	56,5	56,88	60,75	60,5	47,6	48,79	49,72	51,6	70,6

Tabelle 43: CHOLESTERIN in mg/100 ml (Gruppe 3, IV)

Tier-Nr.	Endotoxin				Fettinfusion						
	0	1	2	4	24	1	2	3	4	8	24
47	29,0	39,0	29,0	40,0	87,0	113,0	140,0	168,0	112,5	131,0	100,0
50	29,0	42,0	30,0	44,5	100,0	77,0	139,5	136,0	152,5	110,0	121,5
51	93,0	146,0	111,5	84,0	99,0	131,0	140,0	97,0	117,0	110,0	186,0
62	67,0	65,0	71,0	-	88,5	102,5	105,0	81,0	135,0	149,0	113,0
<u>Mittel</u>	54,5	73,0	60,38	56,16	93,63	105,9	131,2	120,5	129,3	125,0	130,2

Tabelle 44: PHOSPHOLIPIDE in mg/100 ml (Gruppe 3, IV)

Tier-Nr.	Endotoxin				Fettinfusion						
	0	1	2	4	24	1	2	3	4	8	24
47	91,5	59,5	89,5	94,0	139,0	217,0	187,0	183,0	194,0	196,0	180,5
50	104,0	85,0	105,0	111,0	161,5	224,0	169,0	172,0	205,0	272,0	241,0
51	154,0	146,0	164,5	164,5	167,0	197,0	201,0	141,5	190,0	188,0	-
62	111,0	120,5	143,0	-	166,0	199,0	187,0	-	151,0	191,5	151,0
<u>Mittel</u>	115,2	102,8	105,5	123,2	133,4	209,3	186,0	165,5	185,0	211,9	143,2

Tabelle 45: PROTHROMBIN-Aktivität in Sekunden (Gruppe 3, V)

Tier-Nr.	Fettinfusion				Endotoxin						
	0	1	2	2 1/2	3	4	8	24			
11	50,0	49,0	60,0	-	87,0	92,0	100,5	-			
12	46,0	51,0	67,0	-	78,0	75,0	85,0	54,0			
13	43,5	43,0	55,0	-	73,5	-	-	-			
14	49,0	50,0	71,0	-	75,0	76,5	-	-			
36	37,0	56,0	80,0	86,0	73,0	93,0	120,0	-			
37	40,0	43,5	56,5	62,0	-	-	-	-			
48	38,0	38,0	42,0	57,0	-	-	-	-			
49	35,5	37,5	38,5	47,5	56,5	69,0	-	-			
<u>Mittel</u>	42,3	45,9	58,6	63,1	71,6	81,0	106,5	54,0			

Tabelle 46: FAKTOR V-Aktivität in Sekunden(Gruppe 3,V)

Tier-Nr.	Fettinfusion Endotoxin							
	0	1	2	2 1/2	3	4	8	24
11	15,0	16,0	18,0	-	20,5	23,5	17,0	-
12	14,0	15,5	17,5	-	20,5	20,5	17,0	18,0
13	15,5	14,0	16,0	-	19,5	-	-	-
14	13,0	15,0	19,0	-	22,0	29,0	-	-
36	20,5	21,5	27,0	29,0	31,5	33,0	33,5	-
37	20,0	18,5	25,0	22,0	-	-	-	-
48	17,0	18,5	20,5	19,0	-	-	-	-
49	16,0	17,0	17,5	19,0	18,5	21,0	-	-
<u>Mittel</u>	16,4	16,9	20,0	22,3	22,7	25,7	25,2	18,0

Tabelle 47: R-ZEIT in Minuten(Gruppe 3,V)

Tier-Nr.	Fettinfusion Endotoxin							
	0	1	2	2 1/2	3	4	8	24
11	2'30	3'40	2'45	-	3'45	2'15	2'45	-
12	3'00	3'00	2'15	-	3'00	2'00	11'15	5'30
13	9'00	7'45	10'30	-	9'15	-	-	-
14	4'00	9'00	4'30	-	6'00	7'00	-	-
36	5'45	6'30	9'30	10'00	5'15	7'30	17'45	-
37	8'00	4'00	9'15	8'00	-	-	-	-
48	5'00	5'30	7'15	9'30	-	-	-	-
49	5'00	5'45	7'30	10'00	9'30	9'00	-	-
<u>Mittel</u>	5'13	5'43	6'41	9'22	6'25	5'52	12'22	5'30

Tabelle 48: K-ZEIT in Minuten(Gruppe 3,V)

Tier-Nr.	Fettinfusion Endotoxin							
	0	1	2	2 1/2	3	4	8	24
11	3'00	2'30	1'00	-	1'45	3'30	5'45	-
12	1'00	1'15	1'30	-	5'00	17'45	10'30	2'30
13	2'15	1'15	2'30	-	3'30	-	-	-
14	2'30	2'15	1'30	-	5'45	9'45	-	-
36	2'30	10'30	n.m.	n.m.	56'30	n.m.	n.m.	-
37	2'00	1'30	8'00	14'00	-	-	-	-
48	2'45	1'30	2'45	4'00	-	-	-	-
49	1'50	1'10	2'00	3'30	3'30	7'00	-	-
<u>Mittel</u>	2'16	2'43	2'50	7'10	17'00	8'45	8'08	2'30

n.m.=nicht messbare K-Zeiten

Tabelle 49: MAXIMALE AMPLITUDE in Millimeter(Gruppe 3,V)

Tier-Nr.	Fettinfusion Endotoxin							
	0	1	2	2 1/2	3	4	8	24
11	37,0	37,0	48,0	-	45,0	38,6	40,5	-
12	50,0	46,5	45,0	-	33,5	28,9	31,0	60,0
13	60,0	67,0	55,0	-	44,0	-	-	-
14	49,0	53,0	50,0	-	38,0	33,5	-	-
36	48,0	22,5	19,0	18,0	21,0	16,0	12,0	-
37	52,0	50,0	31,0	26,0	-	-	-	-
48	54,5	56,5	56,0	47,8	-	-	-	-
49	66,0	64,5	63,0	54,4	59,5	38,0	-	-
<u>Mittel</u>	52,0	49,5	45,8	36,6	40,1	30,5	27,8	60,0

Tabelle 50: CHOLESTERIN in mg/100 ml(Gruppe 3,V)

Tier-Nr.	Fettinfusion Endotoxin							
	0	1	2	2 1/2	3	4	8	24
11	54,0	104,0	-	-	151,0	156,0	136,0	-
12	44,0	135,0	103,0	-	116,0	82,0	-	287,0
13	24,0	54,0	104,0	-	96,0	-	-	-
14	48,0	61,0	116,0	-	106,0	144,0	-	-
36	66,0	59,0	80,0	69,0	67,0	62,0	53,0	-
37	122,0	101,0	112,0	100,0	-	-	-	-
48	54,0	68,0	120,0	92,0	-	-	-	-
49	74,5	90,0	108,0	88,0	73,0	151,0	-	-
<u>Mittel</u>	60,8	89,0	106,5	87,3	93,5	116,7	94,5	287,0

Tabelle 51: PHOSPHOLIPIDE in mg/100 ml(Gruppe 3,V)

Tier-Nr.	Fettinfusion Endotoxin							
	0	1	2	2 1/2	3	4	8	24
11	69,0	92,5	149,0	-	102,0	104,0	102,0	-
12	29,0	65,0	132,0	-	141,0	58,5	43,5	266,0
13	23,5	68,0	122,0	-	98,0	-	-	-
14	60,0	97,0	100,0	-	99,0	113,0	-	-
36	139,0	128,5	130,0	139,5	126,0	142,0	150,0	-
37	201,0	196,5	190,0	176,0	-	-	-	-
48	107,0	125,5	177,0	142,5	-	-	-	-
49	118,5	156,5	159,5	143,5	161,0	174,0	-	-
<u>Mittel</u>	93,2	116,4	145,0	150,4	126,7	125,0	98,5	266,0

Tabelle 52: PROTHROMBIN-Aktivität in Sekunden(Gruppe 3,VI)

Tier-Nr.	Fettinfusion			Endotoxin				
	0	1	2	4	4 1/2	5	6	8
38	30,5	32,0	44,0	54,5	50,0	58,5	59,0	-
39	27,0	31,5	37,5	43,5	44,5	45,5	50,5	-
52	43,5	44,0	55,0	58,0	70,5	70,0	54,5	65,0
53	43,0	-	51,0	48,0	68,5	51,0	78,0	83,0
<u>Mittel</u>	36,0	35,8	46,8	51,0	58,4	56,3	60,5	74,0

Tabelle 53: FAKTOR V-Aktivität in Sekunden(Gruppe 3,VI)

Tier-Nr.	Fettinfusion			Endotoxin				
	0	1	2	4	4 1/2	5	6	8
38	19,0	19,0	21,5	21,5	23,5	24,0	24,0	-
39	17,5	18,0	19,5	19,0	19,0	19,5	20,0	-
52	18,5	20,0	19,0	19,0	17,5	18,0	20,0	22,5
53	17,0	-	18,5	19,0	17,5	20,0	23,5	24,5
<u>Mittel</u>	18,0	19,0	19,6	19,6	19,4	20,4	21,8	23,5

Tabelle 54: R-ZEIT in Minuten(Gruppe 3,VI)

Tier-Nr.	Fettinfusion			Endotoxin				
	0	1	2	4	4 1/2	5	6	8
38	6'00	10'30	18'00	34'00	27'15	23'30	17'00	-
39	4'00	7'30	11'30	16'00	6'30	15'30	7'45	-
52	8'00	8'30	8'00	11'45	14'00	14'15	16'00	12'00
53	4'45	-	5'30	5'20	7'00	5'00	6'00	4'45
<u>Mittel</u>	5'41	8'50	10'45	16'46	13'42	14'34	11'41	8'22

Tabelle 55: K-ZEIT in Minuten(Gruppe 3,VI)

Tier-Nr.	Fettinfusion			Endotoxin				
	0	1	2	4	4 1/2	5	6	8
38	2'30	4'00	8'30	25'30	22'30	15'15	14'30	-
39	2'00	2'45	8'00	6'00	2'15	5'15	3'30	-
52	2'30	2'15	2'30	3'15	3'30	4'30	4'30	5'00
53	1'15	-	2'15	2'15	3'15	2'45	3'00	1'15
<u>Mittel</u>	2'04	3'00	5'19	9'15	7'53	6'53	6'23	3'08

Tabelle 56: MAXIMALE AMPLITUDE in Millimeter(Gruppe 3,VI)

Tier-Nr.	Fettinfusion			Endotoxin				
	0	1	2	4	4 1/2	5	6	8
38	56,0	50,0	45,0	28,0	29,0	31,0	34,5	-
39	48,5	54,0	39,0	45,0	49,0	47,0	47,5	-
52	56,0	58,0	58,0	51,5	53,0	49,5	47,6	38,0
53	65,5	-	59,5	51,0	45,5	38,5	45,5	57,0
<u>Mittel</u>	56,5	54,0	50,4	43,9	44,1	41,5	43,3	47,5

Tabelle 57: CHOLESTERIN in mg/100 ml(Gruppe 3,VI)

Tier-Nr.	Fettinfusion			Endotoxin				
	0	1	2	4	4 1/2	5	6	8
38	81,0	81,0	-	70,0	61,0	55,0	68,0	-
39	27,5	39,5	44,5	65,0	70,0	77,0	90,0	-
52	76,0	98,5	135,0	71,0	140,5	134,0	161,0	155,0
53	6,0	20,0	82,0	41,0	55,0	69,0	32,0	32,0
<u>Mittel</u>	47,6	59,8	87,2	81,8	81,6	83,8	87,8	93,5

Tabelle 58: PHOSPHOLIPIDE in mg/100 ml(Gruppe 3,VI)

Tier-Nr.	Fettinfusion			Endotoxin				
	0	1	2	4	4 1/2	5	6	8
38	184,0	183,0	219,0	146,0	99,0	80,0	75,0	-
39	100,0	109,5	126,0	139,0	143,0	153,0	181,5	-
52	163,0	128,0	183,0	212,0	166,5	136,0	171,5	179,0
53	70,5	103,0	157,5	122,0	116,0	79,5	88,0	88,5
<u>Mittel</u>	129,3	130,9	171,4	154,8	131,1	112,1	129,0	133,8

Tabelle 59: PROTHROMBIN-Aktivität in Sekunden(Gruppe 3,VII)

Tier-Nr.	Fettinfusion			Endotoxin						
	0	1	2	4	8	8 1/2	9	10	12	30
41	37,0	44,0	48,0	-	49,5	53,5	55,5	-	-	-
56	43,0	48,0	43,5	48,0	54,5	59,0	49,5	41,5	55,0	46,0
57	39,0	41,0	40,0	41,5	52,5	55,5	39,5	40,0	49,0	39,0
59	39,0	38,5	49,5	50,0	50,5	52,5	48,0	58,0	-	-
<u>Mittel</u>	39,5	42,8	45,3	46,5	51,8	55,1	48,1	46,5	52,0	42,5

Tabelle 60: FAKTOR V-Aktivität in Sekunden(Gruppe 3,VII)

Tier-Nr.	Fettinfusion				Endotoxin					
	0	1	2	4	8	8 1/2	9	10	12	30
41	19,0	20,5	20,5	-	23,0	21,5	19,5	-	-	-
56	22,5	24,0	24,5	26,5	24,5	26,5	22,5	23,5	25,0	23,0
57	22,5	24,0	23,5	22,5	23,5	25,0	20,5	22,5	27,0	22,5
59	19,0	21,5	18,5	22,5	22,5	24,0	23,5	29,0	-	-
<u>Mittel</u>	20,8	22,5	21,8	23,5	23,4	24,3	21,5	25,0	26,0	22,8

Tabelle 61: R-ZEIT in Minuten(Gruppe 3,VII)

Tier-Nr.	Fettinfusion				Endotoxin					
	0	1	2	4	8	8 1/2	9	10	12	30
41	8'00	4'00	6'30	-	5'15	6'30	5'00	-	-	-
56	5'15	4'45	4'15	4'45	5'45	6'30	6'15	5'00	5'30	7'30
57	6'15	6'00	4'30	5'45	6'15	5'45	5'30	5'15	7'00	7'00
59	3'45	4'45	5'30	5'30	7'45	9'30	8'15	5'50	-	-
<u>Mittel</u>	5'56	4'52	5'11	5'20	6'15	7'04	6'07	5'21	6'15	7'15

Tabelle 62: K-ZEIT in Minuten(Gruppe 3,VII)

Tier-Nr.	Fettinfusion				Endotoxin					
	0	1	2	4	8	8 1/2	9	10	12	30
41	2'00	1'00	2'00	-	1'30	1'30	2'15	-	-	-
56	1'45	1'00	2'00	1'00	1'30	2'40	1'50	1'15	1'20	1'55
57	1'30	1'15	1'00	1'30	1'15	1'15	1'45	1'40	1'35	2'05
59	1'15	1'40	1'45	1'45	2'15	2'15	1'55	1'15	-	-
<u>Mittel</u>	1'37	1'14	1'41	1'25	1'37	1'55	1'41	1'23	1'27	2'00

Tabelle 63: MAXIMALE AMPLITUDE in Millimeter(Gruppe 3,VII)

Tier-Nr.	Fettinfusion				Endotoxin					
	0	1	2	4	8	8 1/2	9	10	12	30
41	66,0	61,0	59,0	-	66,0	62,0	56,0	-	-	-
56	57,3	60,5	47,0	59,5	56,5	58,5	53,0	57,0	55,5	61,5
57	69,0	66,0	70,5	71,0	70,5	69,5	65,0	62,5	63,0	65,0
59	64,0	57,0	58,0	54,5	61,5	61,0	60,5	61,0	-	-
<u>Mittel</u>	64,07	61,13	58,63	61,66	63,63	62,75	58,63	60,17	59,25	63,25

Tabelle 64: CHOLESTERIN in mg/100 ml (Gruppe 3, VII)

Tier-Nr.	Fettinfusion				Endotoxin						
	0	1	2	4	8	8 1/2	9	10	12	30	
41	54,0	38,5	54,0	-	58,5	63,5	63,0	-	-	-	
56	60,0	126,0	137,0	115,0	155,0	147,0	108,0	125,5	124,0	242,0	
57	83,0	181,5	136,0	206,0	89,0	86,0	111,0	114,0	80,0	143,5	
59	33,5	70,0	108,0	86,0	81,0	56,5	86,5	76,0	-	-	

Mittel 57,6 104,0 108,8 135,6 95,8 88,3 92,1 105,2 102,0 192,8

Tabelle 65: PHOSPHOLIPIDE in mg/100 ml (Gruppe 3, VII)

Tier-Nr.	Fettinfusion				Endotoxin						
	0	1	2	4	8	8 1/2	9	10	12	30	
41	125,0	116,5	153,0	-	145,0	131,0	137,5	-	-	-	
56	128,0	208,0	216,0	162,0	254,0	222,0	194,0	190,0	155,5	322,5	
57	120,5	186,0	185,0	215,0	157,5	137,0	151,0	153,0	115,0	128,5	
59	106,0	111,0	157,0	150,0	189,0	144,0	150,0	134,0	-	-	

Mittel 119,9 155,4 177,8 175,6 186,4 158,5 158,1 159,0 135,3 225,5

Tabelle 66: PROTHROMBIN-Aktivität in Sekunden (Gruppe 3, VIII)

Tier-Nr.0	Fettinfusion		2	3	4	8	Endotoxin		1	4	12
	1/2	1					24	1/2			
16	52,0	-	47,0	42,0	58,0	55,0	50,5	38,0	-	42,0	54,5 50,0
25	27,0	33,0	31,0	40,0	44,0	40,0	38,5	27,0	27,0	43,0	-
26	28,5	30,5	31,5	33,0	37,0	33,0	40,0	27,0	25,0	-	-
33	-	-	-	53,5	54,0	-	-	57,0	42,0	-	-
Mittel	35,8	31,75	36,5	42,1	48,25	42,6	43,0	37,25	31,3	42,5	54,5 50,0

Tabelle 67: FAKTOR V-Aktivität in Sekunden (Gruppe 3, VIII)

Tier-Nr.0	Fettinfusion		2	3	4	8	Endotoxin		1	4	12
	1/2	1					24	1/2			
16	12,0	-	15,0	16,5	20,5	18,5	17,0	14,0	-	17,5	20,0 16,0
25	20,5	20,0	19,5	23,5	33,5	23,0	21,0	17,0	16,5	25,5	-
26	17,0	18,0	17,5	21,5	17,0	16,0	17,0	17,0	16,0	-	-
33	-	-	-	21,0	21,0	-	-	19,0	19,0	-	-
Mittel	16,5	19,0	17,3	20,6	23,0	19,17	18,3	16,75	17,16	21,5	20,0 16,0

Tabelle 68: R-ZEIT in Minuten (Gruppe 3, VIII)

Tier-Nr.0	Fettinfusion		2	3	4	8	Endotoxin		1	4	12
	1/2	1					24	1/2			
16	4'45	-	5'30	4'00	5'00	8'50	4'30	-	3'45	7'45	14'45
25	4'30	6'45	3'30	7'30	4'30	6'00	6'30	10'30	9'30	6'45	-
26	5'30	4'00	4'45	5'30	5'30	3'45	6'00	8'15	10'00	-	-
33	-	-	-	5'45	4'30	-	-	8'45	15'00	-	-
Mittel	4'55	5'23	4'42	5'41	4'53	6'05	5'40	9'10	11'30	5'15	7'45 14'45

Tabelle 69: K-ZEIT in Minuten (Gruppe 3, VIII)

Tier-Nr.	Fettinfusion			Endotoxin		
	0	1/2	1	24	1/2	12
16	1'30	-	1'20	0'45	2'00	n.e.
25	1'30	3'00	3'30	3'30	2'00	2'00
26	1'30	1'00	1'30	1'30	1'15	1'15
33	-	-	-	(2'00)	(8'15)	-
Mittel	1'30	2'00	2'06	1'55	1'55	1'45

Tabelle 70: MAXIMALE AMPLITUDE in Millimeter (Gruppe 3, VIII)

Tier-Nr.	Fettinfusion			Endotoxin		
	0	1/2	1	24	1/2	12
16	60,0	-	61,0	49,5	42,3	39,5
25	67,8	48,5	36,0	45,0	51,0	53,0
26	71,5	75,0	73,0	67,0	68,0	67,5
33	-	-	-	74,6	50,0	-
Mittel	66,4	61,75	56,6	59,03	52,83	53,3

Tabelle 71: CHOLESTERIN in mg/100 ml (Gruppe 3, VIII)

Tier-Nr.	Fettinfusion							Endotoxin				
	0	1/2	1	2	3	4	8	24	1/2	1	4	12
16	58,0	-	92,0	174,0	136,0	114,0	168,0	128,0	-	125,0	134,0	164,0
25	49,0	51,0	47,0	61,0	63,0	49,0	82,0	55,0	65,0	79,0	-	-
26	51,0	75,0	65,0	86,0	88,0	88,0	99,0	104,0	108,0	-	-	-
33	46,0	-	-	80,0	59,5	-	-	165,0	162,0	-	-	-
Mittel	51,0	63,0	68,0	100,0	86,6	83,6	116,3	113,0	115,0	102,0	134,0	164,0

Tabelle 72: PHOSPHOLIPIDE in mg/100 ml (Gruppe 3, VIII)

Tier-Nr.	Fettinfusion				Endotoxin							
	0	1/2	1	2	3	4	8	24	1/2	1	4	12
16	99,0	-	132,0	189,0	131,0	103,0	166,0	152,0	-	236,0	191,0	270,0
25	66,0	73,0	67,0	85,0	79,0	87,0	109,0	93,0	88,0	98,0	-	-
26	69,0	82,0	94,0	113,0	105,0	108,0	110,0	131,0	125,0	-	-	-
33	55,0	-	-	68,0	106,0	-	-	205,0	193,0	-	-	-
Mittel	72,25	77,5	97,6	113,75	105,25	99,3	128,3	145,3	135,3	167,0	191,0	270,0

F. D I S K U S S I O N

Das generalisierte Sanarelli-Schwartzmann-Phänomen(SSP) ist der klassische Versuch zur Auslösung einer Verbrauchskoagulopathie, die meist schnell zum Tod des Versuchstieres führt(56). Als pathologisch-anatomisches Substrat der gestörten Gerinnung findet man in den meisten Organen Fibrinniederschläge(69). Das generalisierte SSP wird normalerweise durch zweimalige intravenöse Gabe von Endotoxin ausgelöst. Gleichartige Gerinnungsstörungen können nicht nur durch Endotoxine, sondern auch durch verschiedenste andere Substanzen erzeugt werden(Ubersicht bei 68).

Die vorgelegten Ergebnisse zeigen, daß die kombinierte Applikation einer Fettinfusion und einer einmaligen intravenösen Injektion einer kleinen Endotoxinmenge beim Kaninchen zu einer ausgeprägten hämorrhagischen Diathese und zum Tod des Versuchstieres führt. Die Gerinnungsuntersuchungen machen deutlich, daß es im Verlauf des Experimentes zu einer Verbrauchsreaktion des Gerinnungssystems kommt, wie wir sie ähnlich auch beim generalisierten SSP finden. LASCH(54) hat diese als charakteristisch für eine Verbrauchskoagulopathie herausgestellt. Es ist nicht unwesentlich, daß es allerdings schon nach einer Fettinfusion oder einer parenteral gegebenen Endotoxininjektion zu Gerinnungsveränderungen kommt. Diese sind aber nicht so ausgeprägt wie bei der Kombination beider Substanzen. Die einmalige Gabe nur einer der beiden Stoffe ist in der Regel für das Versuchstier nicht letal. Die kombinierte Zufuhr von Fett und Endotoxin macht sich klinisch durch einen protrahierten Schock und den nachfolgenden Tod des Tieres bemerkbar. Pathologisch-anatomisch sind Blutungen und Infarkte nachweisbar.

Da in dem gewählten Versuchsansatz zwei völlig verschiedene Substanzen verwendet wurden, läßt sich der pathogenetische Mechanismus besser verstehen, wenn der Einfluß von Fette-mulsionen und Endotoxin auf das Gerinnungssystem und den Serumfettspiegel in gesonderten Abschnitten dargestellt wird.

1. Wirkung einer Fettbelastung

Untersuchungen über die Beeinflussung der Blutgerinnung durch oral oder parenteral zugeführte Fette sind seit geraumer Zeit von vielen Untersuchungsgruppen durchgeführt worden(Ubersichten bei 23, 42, 81). Es scheint heute gesichert zu sein, daß eine Hyperlipämie, sei sie auf oralem oder parenteralem Wege herbeigeführt, eine hyperkoagulabilität zur Folge hat(12, 25, 41, 47, 49, 70, 75, 77, 80)

Besonders die Verkürzung der Stypven-Zeit, d.h. die Rekalzifizierungszeit mit Russel's Viperngift, wird als typisch für die Hyperlipämie angesehen (5). SHEEHY und EICHELBERGER (101) konnten keine weiteren Veränderungen der Blutgerinnung nach Fettzufuhr feststellen. Die meisten anderen Untersucher beschrieben jedoch eine Hyperkoagulabilität, die sich thrombelastographisch, im Quick-Test oder bei Faktoren-Einzeltesten nachweisen ließ (Übersicht bei 81). Die aktivierende Funktion einer Hyperlipämie findet ihr Äquivalent in einer deutlichen Hemmung der fibrinolytischen Aktivität (1, 13, 22, 26, 27). Auch eine Vermehrung von Antithrombin II wurde beobachtet (112).

Die biochemische Analyse gerinnungswirksamer Lipide zeigte, daß besonders den Phospholipiden (29, 39, 40, 45, 79) und den nicht veresterten Fettsäuren (16, 32) eine maßgebliche Bedeutung für die Aktivierung der plasmatischen Gerinnung zugesprochen werden muß.

In der Gruppe der Phospholipide ist ein thromboplastischer und ein fibrinolysehemmender Effekt zu unterscheiden. So konnte MARCUS und Mitarb. (63) zeigen, daß Phosphatidylserin Thrombozyten im Thrombokinasetest und beim Prothrombinverbrauchstest im plättchenarmen Plasma ersetzen kann. Phosphatidyläthanolamin soll dagegen weniger aktiv sein. Nach Meinung der Untersucherguppe um MARCUS ist Phosphatidyläthanolamin immer durch Phosphatidylserin verunreinigt, so daß sich eine scharfe Trennung in der thromboplastischen Wirksamkeit beider Substanzen nicht vollziehen läßt. SLOTTA (102) kam zu ähnlichen Ergebnissen. Auch synthetische Phospholipide wurden auf ihre thromboplastische Wirksamkeit untersucht (29, 40, 45). Dabei konnte gezeigt werden, daß nicht nur die polaren Gruppen der Phosphorsäure und des Stickstoffs von Bedeutung sind, sondern daß, wie KUHN und KLESSE (45) zeigten, eine ungesättigte Fettsäure mit dem Glycerinmolekül verestert sein muß. Phosphatidylinositol, Phosphatidylcholin und Sphingomyelin scheinen geringere thromboplastische Eigenschaften zu besitzen. Auch die anderen Phospholipide haben geringere aktivierende Eigenschaften. Nach COFFIELD und COCANOUR (14) ist die Aktivitätssteigerung abhängig von der Konzentration der zugefügten Phospholipide. Weiterhin muß beachtet werden, daß die aktivierenden Effekte von Phosphatidylserin und Phosphatidyläthanolamin abhängig sind von ihrer Bindung an Proteine und ihrer Micellarstruktur (39). Nach PÄPENHAGEN und GERBECK (26, 80)

kommt es nach Phosphatidylinositol, Phosphatidylaethanolamin und Phosphatidylserin zu einer Förderung der Fibrinolyse. Sie kann nach Überschreitung eines Konzentrationsoptimums wieder in eine Hemmung umschlagen.

Einfache Triglyceride haben in chemisch reiner Form wahrscheinlich keinen thromboplastischen oder fibrinolysehemmenden Effekt. Die Bedeutung der nicht veresterten Fettsäuren ist besonders durch CONNOR, HOAK und WARNER (16) untersucht worden. So sah CONNOR (15) sowohl bei den vivo als auch bei den vitro Experimenten eine Verkürzung der Silikon-Rekalzifizierungszeit nach Inkubation oder Infusion von Na-Fettsäuren und interpretierte diese Befunde als Aktivierung des Hageman-Faktors. HOAK und Mitarbeiter (32) kamen zu ähnlichen Befunden. CONNOR u. a. sprechen besonders den gesättigten, langkettigen Fettsäuren eine große Bedeutung zu. Langkettige, ungesättigte Fettsäuren sollen dagegen keine aktivierende Eigenschaften haben.

Chemisch reines Cholesterin scheint weder thromboplastische noch fibrinolytische oder antifibrinolytische Eigenschaften zu besitzen, während Lipoproteide mit hohem Gehalt an Cholesterin eine deutliche antifibrinolytische Wirkung aufweisen. Das konnte nicht nur mit Plasmen von Patienten mit hohem Beta-Lipoproteid-Spiegel nachgewiesen werden (1), sondern wie PAPENHAGEN zeigte, haben auch isolierte Beta-Lipoproteide eine antifibrinolytische Wirkung (80). HOWELL (34) sah dagegen keine Hemmung der Fibrinolyse durch Lipoproteide in vitro.

Die Chylomikronen sollen nach PAPENHAGEN (80) eine Hemmung der Fibrinolyse hervorrufen, wobei nicht geklärt ist, welcher Anteil der Chylomikronen für die Fibrinolysehemmung verantwortlich zu machen ist. Eine direkte Aktivierung der plasmatischen Gerinnung durch Chylomikronen ist meines Wissens noch nicht nachgewiesen worden.

Eine Gerinnungsaktivierung wurde bei den Tieren der 1. Untersuchungsreihe deutlich. Sie kam besonders in der Steigerung der Prothrombin-Aktivität 1/2 Stunde nach Beginn der Fettinfusion zum Ausdruck. Im TEG war dagegen nur die auf die Aktivierung folgende Verminderung des Gerinnungspotentials messbar. Da es zu einer kurzzeitigen Gerinnungsaktivierung mit einem zeitlich kurz darauf folgenden Verlust an gerinnungsaktiven Substanzen kommt, ist eine geringgradige Verbrauchskoagulopathie als Folge der Fettinfusion anzunehmen. Auch nach 24 Stunden scheint das Gerinnungspotential noch nicht völlig wiederhergestellt zu sein,

da sich immer noch eine deutliche Verlängerung der R-Zeit im TEG findet, obwohl die anderen Messwerte im Bereich der Norm liegen. Sehr wahrscheinlich kommt es auch zur Verminderung von anderen Gerinnungsfaktoren wie Faktor VIII, IX und XII.

Eine Steigerung der Aggregationsbereitschaft der Thrombozyten im Breddin-Test sahen BÖHLE und Mitarb. (6) nach einer Fettbelastung. Ähnliche Ergebnisse wurden auch von anderen Untersuchern gefunden. WEDELL und SCHULZ (108, 95) haben nach Fettbelastung eine Phagozytose von Fettpartikeln durch Thrombozyten gefunden. Es ist denkbar, daß es so zu einem Verlust an energiereichen Phosphaten und einer verstärkten Abgabe von gerinnungswirksamen Phospholipiden aus den Plättchen während einer Fettbelastung sei sie nun oraler oder parenteraler Art kommt, und so zu einer vermehrten Aggregationsbereitschaft der Thrombozyten führt.

Durch die erwähnte Gerinnungsaktivierung findet weiterhin eine Thrombinbildung statt. Diese hat wiederum zur Folge, daß Plättchen aggregieren und eine visköse Metamorphose der Thrombozyten nachweisbar wird. Thrombin gilt als das Enzym, das am sichersten eine Aggregation und visköse Metamorphose der Blutplättchen herbeiführen kann (60).

Ein Abfall der Thrombozyten ist regelmäßig nach einer Fettbelastung festzustellen, wie verschiedenste Untersuchungsgruppen belegt haben (Übersicht bei 81, 96).

Wie BERGENTZ und Mitarb. (4) nachgewiesen haben, kommt es nach intravenöser Fettzufuhr nicht nur zur Aggregation von Thrombozyten, sondern es entwickelt sich ein sog. Blood-Sludge mit Beeinträchtigung der Blutstromung und Ausbildung eines plasmatischen Randsaumes. Vitalmikroskopisch hat BRÄNEMARK und LINDSTROM (8) nach Gabe von Fetteulsionen Ähnliches gesehen. Die gleichen Ergebnisse erhielt die Arbeitsgruppe um SWANK (17). Es handelt sich hierbei um Verklumpungen von Erythrozyten, Leukozyten und wahrscheinlich auch Thrombozyten. Von einigen Untersuchern wurde eine Viskositätszunahme nach intravenöser Fettgabe gemessen (17, 100). Ob es auf Grund der Aggregation der Blutzellen zu einer Aktivitätssteigerung der Blutgerinnung kommt, ist bisher ungeklärt. Es kann aber vermutet werden, daß durch die verminderte Strömungsgeschwindigkeit in den Kapillaren und Venolen die latente Gerinnung (48) aktiviert wird und es zu einem Anstieg von Auto-prothrombin III kommt. Eine Steigerung der Prothrombin-Thrombin-Umwandlung kann so herbeigeführt werden.

Thrombin wird eine zentrale Stellung bei der Überführung von Fibrinogen zu Fibrin, bei der Plättchenaggregation und bei der Autokatalyse von Prothrombin zugesprochen(61). So kommt es hier durch Veränderung der Kreislaufverhältnisse und der Mikrozirkulation zu einer Gerinnungsaktivierung, die noch dadurch entscheidend gefördert wird, daß es auf Grund der oben angegebenen Mechanismen zu diffusen Fibrinausfällungen kommen kann. Hierdurch ist eine weitere Einschränkung der Durchströmung der Kapillaren und Venolen möglich(52). Weiterhin seien hier die Befunde von BSCHOR(11) erwähnt, der nach Fettbelastung Chylomikronen bzw. Fetttropfchen in den Koronarien nachweisen konnte. Er nimmt an, daß es auch zu einer Minderdurchblutung des Herzens und zu einer relativen Coronarinsuffizienz kommt.

Die Verminderung der RES-Clearance ist nach Fettbelastung auf zwei sich pathogenetisch unterscheidenden Wegen denkbar:

1. Verminderte Phagozytosefähigkeit, bedingt durch die vermehrte Aufnahme von Chylomikronen bzw. Fetttropfchen, zirkulierendes Fibrin bzw. dessen Spaltprodukte (Übersicht bei 58, 93, 103).
2. Auf Grund einer Durchblutungsverminderung, die sich bei kapillärer und venöser Stase ausbilden kann(52).

Beim erstgenannten Punkt liegt die Funktionsstörung in der Phagozytosezelle selber und ist reversibel; beim zweiten Mechanismus ist die Störung im Antransport der zu phagozytierenden Substanzen zu suchen.

Inwiefern die oben genannten Mechanismen pathogenetisch für die milde Verbrauchskoagulopathie nach Fettinfusion bedeutsam sind, ist noch nicht untersucht worden. Es erscheint gesichert, daß es nach parenteraler und oraler Fettbelastung zu vermehrter Aufnahme von fetthaltigen Partikeln durch RES-Zellen kommt(93, 96). Dabei stehen zwar die Kupffer'schen Zellen in der Leber, die Zellen des RES in Lunge, Milz und Nieren im Vordergrund des Geschehens(93), es läßt sich aber auch nachweisen, daß intravasale Blutelemente zur Fettphagozytose befähigt sind. So haben SCHULZ und WHEEL(95) nach Inkubation mit Lipofundin^R eine deutliche Zunahme der Fettpartikel in den Thrombozyten gesehen. Auch die Aufnahme von Fettemulsionen in Leukozyten erscheint nachgewiesen (Übersicht bei 96). Ob es sich bei dem Material, das durch phagozytierende Zellen aufgenommen wird, um Chylomikronen oder um Fetttropfchen handelt, ist sehr schwer zu unterscheiden. Es kann bisher nur gesagt werden, daß es sich bei dem phagozytierten Material um sudanophile Korpuskeln handelt. Eine weitere

histochemische Aufschlüsselung steht noch aus.

Daß auch chemisch definierte, einfache Lipidmischungen durch das reticulo-endotheliale System aufgenommen werden, haben DAY und Mitarb. (19) in Lymphknoten nachweisen können. Die Verweildauer von Lipiden nach Fettbelastung in RES-Zellen wird unterschiedlich angegeben und soll bis zu 30 Stunden-abhängig von der Zusammensetzung des Fettmaterials-betragen (93). Die Phagozytosefunktion der RES ist nach Fettgabe deutlich vermindert (21,84), was sich mittels der verminderten Aufnahme von Kohlepartikeln oder markiertem, denaturiertem Albumin bestimmen läßt. Es lassen sich anhand der Fettphagozytose sogar funktionelle Schlüsse auf die Aktivität des reticulo-endothelialen Systems ziehen, wobei die Teilchengröße des phagozytierten Fettes von entscheidender Bedeutung zu sein scheint (84,96).

LEE (57) hat gezeigt, daß Fibrin von den Kupffer'schen Zellen der Leber phagozytiert werden kann. Unter der Annahme, daß es während einer Fettbelastung zu einer verstärkten Gerinnungsaktivierung mit Ausbildung von Fibrinniederschlägen kommt, kann es auch dadurch zu einer verminderten RES-Clearance kommen. Das reticulo-endotheliale System hat nicht nur Fettpartikel, sondern auch zirkulierende Fibrinniederschläge zu phagozytieren. Da die Hyperlipämie der Gerinnungsaktivierung zeitlich vorausgeht, wie aus den Ergebnissen deutlich ersichtlich ist, kann angenommen werden, daß es zu einer verlängerten Clearance für zirkulierendes Fibrin kommt. Wie LEE (57) und SPAET und Mitarb. (103) nachgewiesen haben, kann auch dieses noch gerinnungsaktivierend wirken. Es kommt so zu einem Circulus vitiosus, da durch die weitere Gerinnungsaktivierung neues Fibrin gebildet wird, das wiederum nicht abgeräumt werden kann, da die Phagozytosefähigkeit immer noch eingeschränkt ist.

Eine anders geartete Behinderung der Phagozytosefähigkeit des RES tritt durch die Kreislaufumstellung auf, die sich daraus ergibt, daß Mikrozirkulationsstörungen mit kapillärer und venöser Stase auftreten (4). Es kommt zu einem geringeren Antransport der zu klärenden Substanzen an die RES-Zellen und so auch zu einer verminderten Phagozytose durch dieselben (54).

Welche der aufgezeigten Mechanismen die Hauptbedeutung zukommt, sei dahingestellt. Da eine Reaktion in die andere übergreift, kann wahrscheinlich eine deutliche Trennung nicht vollzogen werden.

Die Beeinflussung des Serumlipidspiegels durch parenteral zugeführte Fetteulsionen ist wiederholt untersucht worden(36,112,116). Üblicherweise werden stabilisierte Öl-in-Wasser Emulsionen verwendet.Bei der hier benutzten Emulsion wurden geringe Mengen Sojaphosphatide als Stabilisator verwendet.Beim Menschen und beim Tier führt die Infusion solcher Emulsionen sowohl nach den Ergebnissen anderer Untersucher(Ubersicht bei 36)als auch nach eigenen Serumlipidbestimmungen zu erheblichen Anstiegen der Triglyceride, der nicht veresterten Fettsäuren,des Cholesterins und der Phospholipide im Serum.

Deutlich erhöhteCholesterin-und Phospholipidwerte ließen sich noch 24 Stunden nach Infusionsbeginn feststellen.Die meisten Untersuchergruppen(Ubersicht bei 36)stellten eine Erhöhung der Triglyceride und der nicht veresterten Fettsäuren 24 Stunden nach Infusionsbeginn auf das Dreifache fest.Erstaunlicherweise läßt sich nach den oben dargelegten Ergebnissen ein Abfall der Cholesterin-und Phospholipidwerte 12 Stunden nach Ende der Infusion nachweisen,der mit einem Wiederanstieg dieser beiden Fettfraktionen nach 24 Stunden einhergeht.Möglicherweise ist es zur Neubildung von endogenen Lipoproteinen gekommen,die aber nicht gesichert werden konnte.Eine Ausschwemmung von Cholesterin und Phospholipiden 24 Stunden nach einer größeren Triglyceridgabe aus den Fettdepots erscheint relativ unwahrscheinlich,wenn nicht genügend Trägerprotein zur Verfügung steht.Ob die hypothetische Lipoproteinneubildung auf Grund einer Überlastung der Transportkapazität der schon vorhandenen Lipoproteide angeregt wurde oder durch andere Mechanismen,sei dahingestellt.

Die eigenen Ergebnisse zeigen,daß beim Kaninchen bereits 30 Minuten nach einer Fettinfusion eine vermehrte Aktivität von Prothrombin zu verzeichnen ist,was als erster Ausdruck einer Aktivierung des Gerinnungssystems zu verstehen ist.Ob dabei Autoprothrombin C auftritt oder in diesem Fall im Prothrombin-Test auch Prothrombin erfaßt wird,sei dahingestellt.Da ein Aktivitätsverlust von Prothrombin und Faktor V im weiteren Verlauf des Versuchs zu verzeichnen ist,und weiterhin eine deutliche Verlängerung der R-und K-Zeit noch 24 Stunden nach Infusionsende und weiterhin eine Verschmälerung der maximalen Amplitude im TEG messbar sind,scheint die Annahme einer Verbrauchskoagulopathie gerechtfertigt.Sie kann aber augenscheinlich kompen-

siert werden, da keines der Tiere starb oder stärkere Blutungen aufwies. Wo die Störung im plasmatischen Gerinnungssystem primär auftritt, kann nicht gesagt werden. Die Verlängerung der K-Zeit 24 Stunden nach Infusionsende spricht dafür, daß eine volle Wiederherstellung des Gerinnungspotentials zu dieser Zeit noch nicht stattgefunden hat.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß es während oder nach einer oralen oder parenteralen Fettbelastung zu einer Gerinnungsaktivierung kommt, die zeitlich nicht streng korreliert ist mit dem Höhepunkt der Hyperlipämie (Übersicht bei 42). Ein einheitlicher Mechanismus für die Entstehung der Hyperkoagulabilität kann nicht angegeben werden, sondern es finden sich verschiedene auslösende Ursachen.

II. Wirkung einer Endotoxingabe

Die einmalige intravenöse Injektion von Endotoxin bewirkt nach LE QUIRE (59) eine Erhöhung der Serumlipide. Die eigenen Untersuchungen ergeben 12 Stunden nach 50 Gamma Endotoxin eine Erhöhung von Cholesterin und Phospholipiden. Der Anstieg dieser beiden Fettfraktionen ist 24 Stunden nach der Endotoxininjektion noch nachweisbar. Die nicht veresterten Fettsäuren sind ebenfalls, wie LE QUIRE (59), HIRSCH und Mitarb. (31) und MUTH (36) nachweisen konnten, deutlich erhöht. Dabei tritt der Anstieg der nicht veresterten Fettsäuren schon sehr bald nach der Endotoxininjektion auf (schon nach 10 Minuten sind erhöhte Werte nachweisbar). Ebenso sind die Triglyceridwerte schon 6 Stunden nach Endotoxin deutlich erhöht (36). Die Lipidelektrophorese zeigt ebenfalls eine Verschiebung in Richtung der "Low-density-Lipoproteine", die besonders auffallend 12 bzw. 24 Stunden nach der Endotoxininjektion zum Ausdruck kommt (73).

Endotoxin hat aber nicht nur eine Steigerung der Lipidwerte im Blut zur Folge, sondern es machen sich nach einer einmaligen Endotoxininjektion auch Gerinnungsveränderungen bemerkbar. So kann bei den eigenen Tieren der Untersuchungsreihe 2 ein Abfall der Gerinnungsaktivität der Faktoren Prothrombin und Faktor V nachgewiesen werden, der allerdings erst 2 Stunden nach der Endotoxininjektion deutlich wird. Eine Normalisierung der Aktivitäten beider Gerinnungsfaktoren ist wieder 24 Stunden nach der Gabe des Endotoxins eingetreten. Im Thrombelastogramm sind außer einer vorübergehenden Verschmälerung von A_E , die 24 Stunden

später nicht mehr nachweisbar ist, nur geringgradige Veränderungen zu bemerken.

Mc KAY(65) fand nach in vitro Inkubation von Endotoxin eine deutliche Verkürzung der Gerinnungszeit, die proportional der Endotoxinmenge zu bestimmen war. Der Einwirkungsmechanismus von Endotoxin auf die plasmatische Gerinnung konnte bisher aber noch nicht eindeutig geklärt werden. Es muß aber angenommen werden, daß eine Aktivierung des kontaktsensiblen Hageman-Faktors durch Endotoxine möglich ist, da sich nach Mc KAY(65) eine Verkürzung der Silikon-Rekalzifizierungszeit nach Inkubation mit Endotoxin findet. Einen ähnlichen Mechanismus schlagen LASCH und Mitarb.(55) vor. Auch RODRIGUEZ-ERDMANN(86) sieht in der Aktivierung von Faktor XII einen wesentlichen pathogenetischen Mechanismus. Ein Thrombin-effekt des Endotoxins oder eine Wirkung des Endotoxins ähnlich der des Thromboplastins, lehnt Mc KAY(68) ab. Auch eine direkte Wirkung auf das Prothrombin erscheint unwahrscheinlich. BRUNSON (10) hat 1955 angenommen, daß durch Endotoxin eine direkte Veränderung des Fibrinogenmoleküls stattfinden würde. Eine direkte Fibrinolysehemmung durch Endotoxin läßt sich nicht nachweisen(68). Wenn Endotoxin überhaupt eine direkte Wirkung auf die plasmatische Gerinnung hat, so wird sie wahrscheinlich, wie oben dargetan, in der Vorphase der Gerinnung zu suchen sein.

Aus eigenen Versuchen kann nicht auf die Pathogenese der Endotoxinwirkung in Bezug auf die plasmatische Gerinnung geschlossen werden. Es wird nur das Substrat einer möglicherweise schon vorher erfolgten Aktivierung gemessen. So ist auch die Verschmälerung von M_E , die im Verlaufe des Versuchs auftritt, wahrscheinlich nur Ausdruck des Fibrinogenabfalls, der zwangsläufig auf die vermehrte Thrombinfreisetzung folgt. Diese wiederum ist durch die gesteigerte Prothrombinspaltung gegeben, die durch verschiedenste Mechanismen ausgelöst werden kann(61).

Die meisten Untersucher (Übersicht bei 68) haben einen deutlichen Abfall der Thrombozytenzahl nachweisen können, der schon wenige Minuten nach einer iv. Endotoxininjektion auftrat. Bei einigen Kontrolltieren wurden auch bei den oben angegebenen Versuchen eine halbe Stunde nach Endotoxininjektion deutlich geringere Thrombozytenzahlen als bei den Ausgangswerten gezählt (in den Tabellen nicht angeführt).

Es kommt nicht nur zur Aggregation und viskösen Metamorphose der Blutplättchen(82), sondern auch zur Freisetzung von energiereichen Phosphaten, wie WEBER und Mitarb.(107) u. a. nachweisen

konnten. Weiterhin findet man sowohl bei den vivo als auch bei in vitro Versuchen eine vermehrte Freisetzung von Thrombozytenfaktor 3, die sogar zur Bestimmung der Thrombozytenfaktor 3-Aktivität benutzt werden kann (20,33). Hier muß die Frage gestellt werden, ob nicht die Freisetzung gerinnungswirksamer Lipide, die das aktivierende Prinzip des Thrombozytenfaktors 3 darstellen, eine intravaskuläre Gerinnung in Gang setzen können. So gelang es RODRIGUEZ-ERDMANN (87) mit Thrombozytenfaktor 3 und Endotoxin das generalisierte SSP auszulösen, während MÜLLER-BERGHÄUS und Mitarb. (74) bei schwangeren Ratten kein positives Ergebnis erzielen konnten. Die Frage, ob sich eine intravaskuläre Gerinnung durch Thrombozytenfaktor 3, d.h. gerinnungsaktive Phospholipide, auslösen läßt, wird noch weiter zu klären sein.

Es kann also neben der Aktivierung des plasmatischen Gerinnungssystems ein Angriffspunkt des Endotoxins an den Thrombozyten angenommen werden. Eine scharfe Trennung ist nicht möglich, da durch eine Thrombinfreisetzung auch immer eine Thrombozytenaggregation herbeigeführt wird. Eine Zerstörung von Thrombozyten mit Freisetzung von gerinnungsaktivem Material hat wiederum eine Aktivierung des plasmatischen Gerinnungssystems zur Folge. Es muß aber hier beachtet werden, daß die Thrombozytenzahl schon sehr schnell absinkt (10 Minuten nach Injektion), ohne daß zu diesem Zeitpunkt schon eine Aktivierung des plasmatischen Gerinnungssystems gemessen wird.

Als weiterer Indikator einer Thrombozytenstörung sei hier noch die von DAVIS (18) registrierte Serotoninfreisetzung angeführt. DAVIS hat schon 30 Sekunden nach Endotoxin eine Freisetzung dieses biogenen Amins aus Thrombozyten feststellen können. Ob diese Serotoninfreisetzung bei der nachfolgenden Gefäßreaktion oder bei der Lipidmobilisation eine Rolle spielt, ist nicht geklärt.

Ein weiteres wesentliches Moment in der Pathogenese der Gerinnungsveränderungen könnte in der Clearance-Verschlechterung der RES-Zellen nach Endotoxin gesehen werden. Eine Verminderung der Phagozytosefähigkeit der RES-Zellen haben mehrere Untersuchungsgruppen festgestellt (3,24,111). So ist nach einmaliger Endotoxininjektion eine Verminderung der Kohle-Clearance festzustellen. Zum weiteren hat WISNITZER (111) eine Hemmung der Phagozytose in vitro beobachten können. BRAUDE (9) konnte nachweisen, daß die To-

xizität von Endotoxin von der Verweildauer im Blut abhängt. Unter der Annahme, daß durch Endotoxin eine intravasculäre Gerinnung gestartet wird, muß es somit zu einer Verminderung der Aufnahmefähigkeit der RES-Zellen für zirkulierendes Fibrin kommen (58). Bei einer durch Endotoxin induzierten, intravasculären Gerinnung findet sich also eine Konkurrenz um die Phagozytose durch das reticulo-endotheliale System. Ob es nach dem Beginn einer Verbrauchskoagulopathie zu einer verlängerten Verweildauer von Endotoxin in der Blutbahn kommt, ist unbekannt. Nach den Befunden von LEE (58) muß aber angenommen werden, daß intravasal auftretendes Fibrin längere Zeit in der Blutbahn bleibt und somit zu einer Gerinnungsaktivierung führt. Die oben erwähnte Erhöhung der Blutlipide nach einer einmaligen Endotoxininjektion kann zu einer weiteren Verschlechterung der Phagozytosefunktion der RES-Zellen beitragen.

Ausführliche Untersuchungen haben sich mit der Kreislaufwirksamkeit von Endotoxin befaßt. Nach Ansicht von SPINK und HINSHAW (30, 104) wird nach einer Endotoxininjektion Adrenalin vermehrt ausgeschüttet. Es findet sich vitalmikroskopisch eine kapilläre und venöse Stase und eine Verminderung des venösen Rückflusses, die von den meisten Untersuchern als Adrenalineffekt gedeutet wird (109, 117, 118). Die Adrenalinsensibilität nimmt nach Endotoxin, wie ZWELFACH (117) gezeigt hat, schon kurz nach einer Injektion erheblich zu. Diese Kreislaufumstellung haben auch LASCH und MECHELKE (48) gesehen und dabei eine Aktivierung des Gerinnungssystems gefunden. Sie wurde von ihnen als Steigerung der latenten Gerinnung (50) mit vermehrtem Auftreten von Prothrombin-Spaltprodukten gedeutet. Nach den Ergebnissen von MÜLLER-BERGHHAUS u. a. (68, 74) muß man annehmen, daß die Vasokonstriktion nach Endotoxininjektion einen Lokalisationsfaktor beim generalisierten SSP darstellt. So sah PALMERIO und Mitarb. (78) nach einseitiger Sympathektomie beim Kaninchen Nierenrindennekrosen nur in der nicht sympathektomierten Niere.

Nach der intravenösen Gabe von Endotoxin findet sich aber nicht nur eine vermehrte Ausschüttung von Adrenalin bzw. biogenen Aminen (30), sondern es sind auch andere Stoffwechselveränderungen nachweisbar. So haben SANFORD und WOODS (91, 113) eine Verminderung der Glucose im Blut und des Glycogens in der Leber feststellen können. In vitro fand WEISSMANN (110) eine Steigerung der Glykolyse. Dem entsprechen die Befunde von HUTH (36), der nach Endotoxininjektion deutlich erhöhte Lactat- und Pyruvatspiegel im Blut gemessen hat. Nach WOODS (113) wirkt Endotoxin in vitro wie Insulin auf die zellu-

läre Glykolyse.

Weiterhin ist zu bemerken, daß, wie oben schon angeführt, LE QUIRE, HIRSCH und Mitarb. und HUTH (31, 36, 59) eine Erhöhung der Serumlipide gemessen haben. Vieles spricht dafür, daß in diesem Falle dem Adrenalin eine zentrale Stellung zugesprochen werden kann. So ist es möglich, mit Reserpin den Anstieg der nicht veresterten Fettsäuren und der Triglyceride zu verhindern (37). Diese Verhinderung durch Reserpin läßt die Erhöhung der Fette im Blut durch eine Steigerung der Lipolyse durch Adrenalin erklärbar werden. Es bleibe aber nicht unerwähnt, daß WEISBERG und Mitarb. (110) sowie SBARRA und KARNOVSKY (92) nach Endotoxin eine vermehrte Synthese von Lipiden beobachten konnte. Ob diese in vitro Synthesesteigerung einen unspezifischen Effekt bei der Phagozytosesteigerung durch Endotoxin darstellt, ist nicht geklärt.

Es muß weiterhin beachtet werden, daß Endotoxin auch einen Endothelschaden zur Folge hat. Wahrscheinlich muß dabei eine direkte und eine indirekte Schädigung des Gefäßendothels unterschieden werden (Übersicht bei 38).

Als indirekte Schädigung des Endothels kann angenommen werden, daß es im Verlaufe einer intravasalen Gerinnung mit Fibrinniederschlägen und Thrombozytenaggregationen sowie einer adrenerischen Vasokonstriktion mit Verminderung des venösen Rückflusses zu einer lokalen Azidose mit Anhäufung von Metaboliten des Kohlenhydratstoffwechsels kommt. Daß es in solchen Fällen zu Endothelschäden kommen kann, erscheint nicht unwahrscheinlich (38).

Als Folge eines Endothelschadens muß aber damit gerechnet werden, daß gerinnungsaktives Thromboplastin aus der Gefäßwand austritt und zu einer weiteren Gerinnungsaktivierung führt, die wieder in einem Circulus vitiosus über eine schlechtere Durchblutung der Gefäßperipherie zu einer Endothelschädigung beiträgt (71, 72).

III. Wirkung der Kombination von Fettinfusion und Endotoxininjektion

RENAUD (83) ist es gelungen, mit einer Fettdiät und einer einmaligen Endotoxininjektion bei Ratten ein thrombohamorrhagisches Phänomen nach SELYE (99) auszulösen. Versuche von MCKAY (67), der mit oxydiertem Lebertran bei schwangeren Ratten ein generalisiertes SSP auslösen konnte, weisen auf einen gleichartigen pathogenetischen Mechanismus hin. Zum anderen müssen hier noch einmal die Versuche erwähnt werden, bei denen es gelang, bei vorheriger Gabe einer anderen Substanz ein generalisiertes SSP auszulösen (Übersicht bei 68)

Es muß gefragt werden, ob nicht eine Gleichheit der Auslösungsmechanismen zur Erzeugung einer intravaskulären Gerinnung notwendig ist und auch besteht. So finden wir sowohl beim Fett als auch beim Endotoxin eine Aktivierung der plasmatischen Gerinnung, wie oben dargestellt wurde. Besonders auffällig ist hier, daß sowohl bei Fettsäuregabe (16) als auch bei Endotoxininjektion (68) eine Aktivierung des Hageman-Faktors stattfinden kann.

Beide Substanzen haben einen aggregationsfördernden Effekt, wobei zu beachten ist, daß eine Aggregation bzw. eine visköse Metamorphose mit einer Freisetzung von gerinnungswirksamen Phospholipiden verbunden sein kann (60).

Eine indirekte Beeinflussung des Gerinnungssystems ergibt sich daraus, daß beide Substanzen, Fett und Endotoxin, eine Verminderung der Phagozytosefähigkeit der RES-Zellen zur Folge haben (2, 3, 21). Es ergibt sich eine Konkurrenz um die Phagozytosekapazität der Zellen des reticulo-endothelialen Systems, wobei noch zu beachten ist, daß nach einer einmal gestarteten intravaskulären Gerinnung auch noch zirkulierendes Fibrin abgeräumt werden muß (58). Der Mechanismus der RES-Blockade ähnelt sehr dem, wie er sich bei der Auslösung des generalisierten SSP durch Thorotrast findet (2, 68). Das RES scheint eine zentrale Rolle in der Pathogenese des generalisierten SSP und seiner Äquivalente nach gleichzeitiger Applikation von Fettemulsion und Endotoxin zu spielen, die durch eine schwere Verbrauchskoagulopathie gekennzeichnet sind.

Bemerkenswert ist, daß es nach Endotoxin zu einer Vermehrung der Blutlipide kommt, auch wenn es allein gegeben wird. Das kann durch eine verminderte Klärung der Fette erklärt werden. Als Pathomechanismus, der dem Fett und dem Endotoxin gemeinsam zu sein scheint, muß hier die Reaktion der Gefäße nach intravenöser Gabe der beiden Substanzen genannt werden.

Eine Adrenalinfreisetzung nach Endotoxin scheint gesichert zu sein (30), eine solche Reaktion nach einer Fettinfusion erscheint zumindest sehr wahrscheinlich. Der rasche Anstieg der nicht veresterten Fettsäuren deutet auf eine gesteigerte Lipolyse hin. Eine vermehrte Aktivität der Lipoproteidlipase alleine scheint unwahrscheinlich. Versuche, den Anstieg der nicht veresterten Fettsäuren nach Gabe einer Fettemulsion mittels Hemmern des adrenergen Systems zu verhindern, existieren meines Wissens noch nicht. Adrenalin hat aber nicht nur eine deutliche vasokonstri-

torische Wirkung, sondern es läßt sich auch ein lipolytischer Effekt nachweisen(105).

Vitalmikroskopisch findet man sowohl nach Endotoxin(88) als auch nach Gabe von Fettemulsionen(8,17) ein Sludge-Phänomen. Ob es dabei zu einer vermehrten Ausschüttung von Histamin und anderen biogenen Aminen kommt, ist noch nicht gesichert, obwohl eine Degranulierung der Mastzellen stattfindet. Das Sludge-Phänomen, das sämtliche zellulären Elemente des Blutes umfaßt, führt zu einer kapillären und venösen Stase. Diese trifft zusammen mit der durch die adrenergisch bedingten Vasokonstriktion, die ebenfalls eine Stase im kapillären und venösen Bereich zur Folge hat(117). Der verminderte Rückfluß führt aber zu einer Steigerung der latenten Gerinnung(48).

Eine Erklärung für die nach der kombinierten Applikation von Fett und Endotoxin auftretende, schwere Verbrauchskoagulopathie mit hämorrhagischer Diathese, Fibrinablagerungen und Tod im Kreislaufversagen beim Kaninchen scheint nach oben Gesagtem in einem Additionseffekt beider Substanzen zu liegen. Dafür spricht die Gemeinsamkeit der Auslösungsmechanismen. Diese Erklärung kann aber insofern nicht befrieden, als bei einer einfachen Addition die gleichzeitige Injektion von Fettemulsion und Endotoxin die geringste Überlebensrate bei den Versuchstieren zur Folge haben müßte. Wie aber bei den Ergebnissen gezeigt wurde, sterben gerade dann die meisten Tiere, wenn Fettemulsion und Endotoxininjektion in einem 2-4stündigen Abstand gegeben werden, unabhängig von der Reihenfolge der Applikation. Bei einem längeren zeitlichen Abstand der intravenösen Gabe von Fettemulsion und Endotoxin kommt nur noch eine milde Verbrauchskoagulopathie zustande, ohne daß die Tiere sterben und ohne daß sich pathologisch-anatomisch erhebliche Befunde nachweisen lassen, gegenüber den Tieren, bei denen der zeitliche Abstand 2-4 Stunden zwischen den einzelnen Injektionen beträgt. So ist es auch HIRSCH und Mitarb.(31) nicht gelungen, nach Auslösung einer Triton-Hyperlipämie mit einer 24 Stunden später folgenden Endotoxininjektion ein generalisiertes SSP auszulösen.

Die Abhängigkeit von der zeitlichen Reihenfolge der Gabe beider Substanzen muß besonders betont werden. Es kommt in der gewählten Versuchsanordnung zu schweren Gerinnungsveränderungen nur dann, wenn ein bestimmter Zeitabschnitt zwischen den einzelnen Injektionen gewahrt wird. Die Reihenfolge der Substanzen scheint dagegen von geringer Bedeutung zu sein. Die Überlebensrate der Tiere spricht auch für eine besondere Wichtigkeit der

Wahl der Gabe der zweiten Substanz. So sterben die meisten Tiere dann, wenn ein zeitlicher Injektionsabstand von 2-4 Stunden gewählt wird. Dabei scheint weniger wichtig zu sein, ob zuerst Endotoxin oder die Fetteemulsion gegeben wird.

Es kann angenommen werden, daß eine einmal in Gang gesetzte intravasale Gerinnung mit dauernder Freisetzung von Thrombin durch einen neuen prokoagulatorischen Reiz weiter akzeleriert wird, und es zu einer erneuten Hyperkoagulabilität kommt, die in eine Hypokoagulabilität übergeht. Während die nach Gabe nur einer der beiden Substanzen auftretende, intravasale Gerinnung durch den Organismus noch kompensiert werden kann, kommt es sehr wahrscheinlich durch eine kurz auf den ersten aktivierenden Reiz folgende zweite Aktivierung zu einer Entgleisung der Homöostase und damit auch der Hämostase.

Eine zentrale Stellung spielt hierbei wahrscheinlich das RES, das nicht mehr in der Lage ist, Fett, Endotoxin und das durch die intravasale Gerinnung auftretende Fibrin abzuräumen. Da gleichzeitig noch eine adrenergisch bedingte Vasokonstriktion zu einer Verminderung des venösen Rückflusses führt, findet sich auch hierin eine Erklärung für die Verschlechterung der Clearance-Funktion. Allerdings sei eingeräumt, daß mit einer Verschlechterung der RES-Funktion die nach kombinierter Zufuhr von Fett und Endotoxin auftretende, schwere Verbrauchskoagulopathie alleine nicht erklärt werden kann.

Bei der Gerinnungsanalyse fällt auf, daß sowohl die Aktivitäten der Faktoren Prothrombin und Faktor V als auch die Messwerte des TEG's maximal erniedrigt sind. Beim generalisierten Sanarelli-Schwartzman -Phänomen werden zwar ein starker Abfall der Aktivitäten von Prothrombin und Faktor V sowie eine deutliche Verlängerung der R- und K-Zeit gemessen, aber selten in dem Ausmass, wie es in der angegebenen Versuchsanordnung aufgefunden wurde. Auch die maximale Amplitude (M_E) ist besonders bei den Tieren mit einem zeitlichen Injektionsabstand von 2-4 Stunden sehr stark vermindert (Abb. 4, Seite 56). Es findet sich das Bild einer Verbrauchskoagulopathie, das in der Stärke der Ausprägung auch durch zweimalige Endotoxininjektion selten erreicht wird. Als Ursache kann nur das kurz aufeinander folgende Auftreten von zwei hyperkoagulatorischen Reizen vermutet werden. Dadurch wird auch erklärbar,

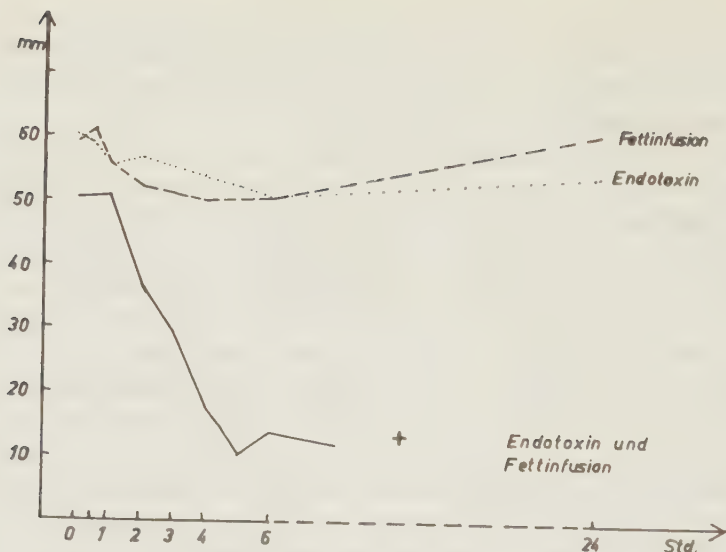


Abb. 4: Gegenüberstellung des Verhaltens der Mittelwerte der maximalen Amplitude bei einmaliger Fettinfusion (Gruppe 1), bei einmaliger Endotoxininjektion (Gruppe 2) und bei kombinierter Gabe beider Substanzen (Gruppe 3, II)

daß es zu einer schnellen Dekompensation der Homöostase des Gerinnungssystems kommt.

Beide Untersuchungsreihen, bei denen sofort nach Gabe der einen Substanz die zweite appliziert wurde, weisen auch deutliche Gerinnungsveränderungen auf. Sie sind aber nicht so ausgeprägt wie bei einem Applikationsabstand von 2-4 Stunden. Das mag daran liegen, daß die zweite aktivierende Substanz zu einem Zeitpunkt gegeben wird, wo noch keine intravasale Gerinnung gestartet ist. Hier liegt vielleicht nur ein Summationseffekt vor. Beide Substanzen führen gleichzeitig zur Gerinnungsaktivierung bei normalem Gerinnungspotential. Bei der Gabe in 2-4 stündigem Abstand dagegen ist das Gerinnungspotential schon teilweise verbraucht und zusätzlich das RES in seiner Phagozytosefunktion eingeschränkt.

Wenn die Substanzen in einem Abstand gegeben werden, der mehr als 4 Stunden beträgt, ist zwar noch eine deutlich stärkere Reaktion zu erzielen als bei alleiniger Gabe nur einer Substanz. Bei 6 bzw. 24 stündigem Abstand der Applikation ist die Verbrauchs-koagulopathie wesentlich geringer ausgeprägt. Der auf das Gerinnungssystem einwirkende Reiz setzt zeitlich zu spät ein, um noch

einen sehr starken Abfall des Gerinnungspotentiales zu bewirken. Die Phagozytosefunktion des RES ist zu dieser Zeit möglicherweise nicht mehr so stark vermindert wie nach 2 bzw. 4 Stunden.

Es ist erstaunlich, daß bei dem hier untersuchten neuen Versuchsmodell zur Erzeugung einer Verbrauchskoagulopathie keine Nierenrindennekrosen aufgetreten sind, die THOMAS (106) als charakteristisch für das generalisierte SSP und damit das klassische Modell der Verbrauchskoagulopathie gefordert hat. Dieses ist sehr wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß diejenigen Tiere, bei denen eine ausgeprägte Gerinnungsstörung nachzuweisen war, nur zu kurz überlebten um Nierenrindennekrosen zu entwickeln. Nach LASCH, MCKAY, HUTH und MÜLLER-BERGHAUS (36, 54, 68, 74) sollten die Versuchstiere die zweite Injektion, d.h. die auslösende Noxe, beim generalisierten SSP mindestens 6 Stunden überleben, damit sich Nierenrindennekrosen ausbilden können. Das mag eine Erklärung für das fehlende pathologisch-anatomische Substrat der nachgewiesenen Gerinnungsstörung bei den eigenen Versuchstieren sein.

Zum zweiten muß gefragt werden, ob der von MÜLLER-BERGHAUS (74) geforderte Lokalisationsfaktor bei der hier gewählten Versuchsanordnung gegeben ist. Da es sich bei den Lokalisationssubstanzen aber, wie oben ausgeführt, sehr wahrscheinlich um Katecholamine handelt, und eine Adrenalin ausschüttung bei der gewählten Versuchsanordnung eigentlich vorhanden sein sollte, kommt das Fehlen eines Lokalisationsfaktors als Erklärung für die nicht vorhandenen Nierenrindennekrosen wahrscheinlich nicht in Frage.

Eine Verbrauchskoagulopathie ist gerinnungsanalytisch deutlich; ein generalisiertes Sanarelli-Schwartzman-Phänomen kann morphologisch nicht nachgewiesen werden.

G. Z U S A M M E N F A S S U N G

Es wird über Versuche berichtet, bei denen Kaninchen eine Fett-emulsion und Endotoxin in verschiedener Reihenfolge injiziert wird. Beide Substanzen wurden zusätzlich in verschiedenen zeitlichen Abständen kombiniert gegeben. Zwei Untersuchungsreihen, bei denen nur eine der beiden Substanzen appliziert wurde, wurden ebenfalls untersucht.

Bei den Gerinnungsanalysen stellte sich heraus, daß es zwar bei alleiniger Gabe einer der beiden Substanzen zu einer milden Verbrauchskoagulopathie kommt, daß sich aber schwere Veränderungen des Gerinnungssystems erst bei einer kombinierten Gabe von Fette-mulsion und Endotoxin nachweisen lassen.

Es wird deutlich, daß die stärksten Verbrauchskoagulopathien dann auftraten, wenn ein zeitlicher Injektionsabstand von 4 Stunden nicht überschritten wird - unabhängig davon, ob zuerst Endotoxin oder die Fette-mulsion injiziert wird. Die Gerinnungsstörung ist am ausgeprägtesten, wenn die zweite Substanz 2 Stunden nach der Applikation der ersten gegeben wird. Gemessen wurde das Thrombelastogramm und die Faktoren Prothrombin und Faktor V.

Auch pathologisch-anatomisch traten die stärksten Veränderungen bei den angegebenen Zeitabständen auf; sie waren durch eine ausgeprägte hämorrhagische Diathese und intravasal nachweisbares Fibrin gekennzeichnet. Bei der Gabe nur einer der beiden Substanzen waren nur geringfügige Blutungen festzustellen.

Eine Erhöhung der Cholesterin- und Phospholipidwerte im Serum konnte bei allen Tieren festgestellt werden. Der Anstieg war bei kombinierter Gabe der Substanzen deutlich stärker als bei alleiniger Gabe.

Die Gerinnungsveränderungen werden als Aktivierung der Vorphase des Gerinnungssystems als Folgen einer vermehrten Aggregationsneigung der Thrombozyten und einer verminderten Phagozytosefähigkeit des reticulo-endothelialen Systems diskutiert.

Es kann angenommen werden, daß bei kombinierter Gabe von Fette-mulsion und Endotoxin bei kurzem Applikationsabstand kein Additionseffekt vorliegt, sondern daß eine Aktivierung des Gerinnungssystems bei schon vermindertem Gerinnungspotential ausgelöst wird.

1. BANG, N. V., CLIFFTON, E. E.: The Effect of Alimentary Hyperlipemia on Thrombolysis in vivo. *Thromb. Diathes. haemorrh.* 4, 149 (1960)
2. BEESON, P. B.: Effect of reticulo-endothelial blockade on immunity to the Schwartzman phenomenon *Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.)* 64, 146 (1947)
3. BENACERRAF, B., SEBESTZEN, M. M.: Effect of Bacterial Endotoxins on the Reticuloendothelial System. *Fed. Proc.* 18, 860 (1957)
4. BERGENTZ, S.-E., GELIN, L.-E., RUDENSTAM, C.-M.: Fats and Thrombus Formation *Thromb. Diathes. haemorrh.* 5, 474 (1961)
5. BILLIMORIA, J. D., CURTIS, R. G., MACLAGAN, N. F.: The Phospholipids of Butter and their Effect on Blood Coagulation *Biochem. J.* 78, 185 (1961)
6. BOHLE, E., BAUKE, J., HARMUTH, E., BREDDIN, K.: Untersuchungen über die Agglutination der Blutplättchen nach Zufuhr verschiedener Nahrungsfette. *Klin. Wschr.* 43, 555 (1965)
7. BOHLE, A., KRECKE, H.-J., MILLER, F., SITTE, H.: Über die Natur des sogenannten Fibrinoids bei der generalisierten Schwartzmanschen Reaktion in: *Immunopathologie; I. Internatl. Symp.; Basel/Seelisberg 1958*, p. 339; Schwabe Verl., Basel 1959
8. BRÄNEMARK, P.-J., Lindström, J.: Microcirculatory Effects of Emulsified Fat Infusions *Circ. Res.* 15, 124 (1964)
9. BRAUDE, A. I.: Absorption, Distribution, and Elimination of Endotoxins and Their Derivatives in: *Bacterial Endotoxins, Proc. Symp. Inst. Microbiol. Rutgers Univ.*, 1964, p. 98; Ed.: M. Landy, W. Braun
10. BRUNSON, J. G., DAVIS, R. L., THOMAS, L.: Morphologic Changes in Rabbits Following the Intravenous Administration of Meningococcal Toxin. III. The Effects Produced by Endotoxin in Association with Certain High Molecular Weight Acidic Polymers. *Amer. J. Path.* 31, 669 (1955)
11. BSCHOR, E., DEININGER, R.: Einfluß der Hyperlipämie auf die Thrombogenese im Coronarsystem des isolierten Katzenherzens. *Klin. Wschr.* 42, 435 (1964)
12. BUZINA, R., KEYS, A.: Blood Coagulation after a Fat Meal *Circulation* 14, 854 (1956)
13. CLIFFTON, E. E., BURCHELL, A. R.: Inhibition of Fibrinolysis by Hyperlipemia. *Thromb. Diathes. haemorrh.* 5, 463 (1961)
14. COFFIELD, K. J., COCANOUR, M. A.: Anticoagulant effects of concentrated cephalin in the thromboplastin generation test. *J. Appl. Physiol.* 18, 325 (1963)
15. CONNOR, W. E.: Acceleration of Thrombus Formation by Fatty Acids *Fed. Proc.* 20/1, 54 (1961)

16. CONNOR, W.E., HOAK, J.C., WARNER, E.D.: Pathogenesis and treatment of thromboembolic diseases inducing coronary, cerebral and peripheral thrombosis in: Internatl. Symp., Basel 1965, S. 193; The role of lipids in thrombosis. Schattauer Verl., Stuttg. 1966
17. CULLEN, CH.F., SWANK, R.L.: Intravascular Aggregation and Adhesiveness of the Blood Elements Associated with Alimentary Lipemia and Injections of Large Molecular Substances. Circulation 9, 333 (1954)
18. DAVIS, R.B., MEEKER, W.R., BAILEY, W.L.: Serotonin Release after Injection of E. coli Endotoxin in the Rabbit. Fed. Proc. 20/1, 261 (1961)
19. DAY, A.J., GOULD-HURST, P.R.S., STEINBORNER, R., WAHLQUIST, M.C.: Removal of Double-Labelled Lipid Mixture and Double-Labelled Lipoprotein Preparations by Reticulo-Endothelial Cells. J. Atheroscl. Res. 5, 466 (1965)
20. DES PREZ, R.M., HOROWITZ, H.I., HOOK, E.W.: Effects of Bacterial Endotoxin on Rabbit Platelets. I. Platelet Aggregation and Release of Platelet Factors in vitro. J. Exp. Med. 114, 857 (1961)
21. DILUZIO, N.R., LOGNE, J.A., RIGGI, S.J.: Influence of Dietary Lipids on Reticulo-Endothelial Function. Fed. Proc. 20/1, 266 (1961)
22. DUBLER, A.H.C., RIFKIND, B., GALE, M., McNICOL, G.P., DOUGLAS, A.S.: The Effect of Fat feeding on Fibrinolysis, 'Stypven' Time and Platelet Aggregation J. Atheroscl. Res. 7, 225 (1967)
23. FERGUSON, J.H.: Lipoids and blood platelets with reference to blood coagulation and the hemorrhagic diseases Oxford Univ. Press, N. Carolina, 1960
24. FORBES, I.J.: Induction of Mitosis in Macrophages by Endotoxin. J. Immunology 94, 37 (1965)
25. FULLERTON, H.W., DAVIE, W.J.A., ANASTASOPOULOS, A.: Relationship of alimentary lipemia to blood coagulation. Brit. Med. J. II, 250 (1953)
26. GERBECK, C., KOPPEL, J.L., OLWIN, J.M.: Effects of Certain Phospholipids on Plasminogen Activation and Plasmin Activity. Thromb. Diathes. haemorrh. 7, 16 (1962)
27. GREIG, H.B.V.: Inhibition of Fibrinolysis by Alimentary Lipemia. Lancet II, 16 (1956)
28. HARTERT, H.: Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie, einem neuen Untersuchungsverfahren. Klin. Wschr. 26, 577 (1948)
29. HECHT, E.: Studien über den lipoiden Aktivator der Blutgerinnung. Thromb. Diathes. haemorrh. 1, 380 (1957)
30. HINSHAW, L.B.: The Release of Vasoactive Agents by Endotoxin. in: Bacterial Endotoxins, Proc. Symp. Inst. Microbiol. Rutgers Univ.; 1964, p. 118; Ed.: M. Landy, W. Braun

31. HIRSCH, R., MCKAY, D.G., IRELAND, R., SKRABY, R.: Endotoxin-induced Mobilization of Lipid in the Rabbit. Fed.Proc.(Abstr.)21/1, 274 (1962)
32. HOAK, J.C., POOLE, J.C.F., ROBINSON, D.S.: Thrombosis Associated with Mobilization of Fatty Acids Amer.J.Path.43, 987 (1963)
33. HOROWITZ, H.I., DES PREZ, R.M., HOOK, E.W.: Activation of Platelet Factor 3 by Bacterial Endotoxin in Rabbits. Fed.Proc.(Abstr.)21/1, 66 (1962)
34. HOWELL, M.: Lipoproteins and Fibrinolysis. Proc.Royal Soc.Med.57, 606 (1964)
35. HUTH, K., MULLER-BERGHHAUS, G., KRECKE, H.-J., LASCH, H.G.: Das Verhalten der Blutlipide beim generalisierten Sanarelli-Shwartzman-Phänomen. Verh.Deutsch.Ges.inn.Med.70, 437 (1964)
36. HUTH, K.: Über das Verhalten der Serumlipide bei der experimentellen Verbrauchskoagulopathie. Habilitationsschrift, Giessen 1967
37. HUTH, K., KARLICZEK, G.: Die Endotoxin-induzierte Hyperlipämie des Kaninchens in: Verh.24.Tagg.Dtsch.Ges.Verdaunungs-und Stoffwechselkrankh., Hamburg 1967; Georg Thieme Verl.1968, S.372
38. ILLIG, L.: Das Sanarelli-Shwartzman-Phänomen unter besonderer Berücksichtigung der Gefäßwände und mikrozirkulatorischer Vorgänge. in: Verh.Dtsch.Arbeitsgemeinschaft.Blutgerinnungsforsch.8.Sympos. Tübingen 1964, S.1
39. KAZAL, L.A.: Interactions of Phospholipids with Lipoproteins, with Serum and its Proteins, and with Proteolytic and Non-Proteolytic Enzymes in Blood Clotting. Transact.N.Y.Acad.Sci.27, 613 (1965)
40. KLESSE, P., KUHN, R.: Zur chemischen Konstitution des Lipoids der Thrombokinasen in: Congr.Soc.Europ.D'Hematol.; Kopenhagen 1957, Abstracts, p.89
41. KOMMERELL, B., BERGER, U.D.: Untersuchungen zur Gerinnungsaktivität und Fibrinolyse bei alimentärer Lipämie. Klin.Wschr.37, 1029 (1959)
42. KOMMERELL, B.: Aktivierung der Blutgerinnung durch Nahrungsfette in: Pathophysiologische und klinische Aspekte des Fettstoffwechsels, Lipid-Symp., Heidelberg 1965; Thieme Verlag, Stuttg., 1966, S.167 Ed.: G.Schettler, R.Sauwald
43. KOVÁTS, T.G., REOK, A., LAZAR, G., TAKÁTS, S.: Lipid Changes in the Course of Shwartzman Phenomenon Naturwiss.46, 79 (1959)
44. KOVÁTS, T.G., REOK, A., LAZAR, G., TAKÁTS, S., VEGH, F.: Veränderungen des Fettstoffwechsels während des Shwartzman-Phänomens und ihre klinische Bedeutung. Zschr.inn.Med.Grenzgeb.16, 15 (1961)
45. KUHN, R., KLESSE, P.: Zur chemischen Konstitution des Lipoids der Gewebe-Thrombokinasen. Hoppe-Seyler's Zschr.physiol.Chem.312, 214 (1958)
46. LASCH, H.G., ROKA, L.: Zur Prothrombinbildung in der Leber. Hoppe-Seyler's Zschr.physiol.Chem.294, 30 (1953)
47. LASCH, H.G., SCHIMPF, K.: Blutgerinnung und alimentäre Fettbelastung Dtsch.Arch.klin.Med.203, 146 (1956)

48. LASCH, H.G., MECHELKE, K., SESSNER, H.H.: Beziehungen zwischen Gerinnung und Kreislauf in: Naegeli, T.: Die Thromboembolischen Erkrankungen; Schattauer Verl., Stuttgart, 1960, 2. Aufl., S. 140 ff.
49. LASCH, H.G.: Alimentäre Fettzufuhr und Blutgerinnung. Med. Welt S. 324 (1961)
50. LASCH, H.G., KRECKE, H.-J., RODRIGUEZ-ERDMANN, F., SESSNER, H.H., SCHÜTTERLE, G.: Verbrauchskoagulopathien (Pathogenese und Therapie) Folia haemat. NF 6, 326 (1961)
51. LASCH, H.G.: Fibrinolyse und Gefäßwand in: Kreisl. Bücherei, Bd. 21, S. 202; Steinkopff Verl., Darmstadt (Verh. II. Internatl. Gespräch Angiol. 1962)
52. LASCH, H.G.: Blutgerinnung im Schock in: 7. Internatl. Kongr. Inn. Med., München 1962; Vol. I, p. 447; Thieme Verl., Stuttgart, 1963 Ed.: E. Wollheim, B. Schlegel
53. LASCH, H.G., KRECKE, H.-J., BOHLE, A.: Physiopathologie du phénomène de Sanarelli-Schwartzman Méd. Hyg. 21, 1099 (1963)
54. LASCH, H.G.: Zur Pathophysiologie und Klinik des Sanarelli-Schwartzman-Phänomens. in: Verh. Dtsch. Arbeitsg. Blutgerinnungsforsch. 8. Symp., Tübingen 1964; Schattauer Verl., Stuttgart, 1964, S. 63
55. LASCH, H.G., ROKA, L., HEENE, D.L.: The Defibrination Syndrome in: Diffuse Intravascular Clotting: Transact. Conf. Internatl. Committee Haemostasis Thrombos., St. Moritz 1965, Schattauer Verl., Stuttgart, 1966, p. 97
56. LASCH, H.G., HEENE, D.L., HUTH, K., SANDRITTER, W.: Pathophysiology, Clinical Manifestations and Therapy of Consumption-Coagulopathy ("Verbrauchskoagulopathie") Amer. J. Cardiol. 20, 381 (1967)
57. LEE, L.: Reticuloendothelial Clearance of Circulating Fibrin in the Pathogenesis of the generalized Schwartzman Reaction. J. Exp. Med. 115, 1065 (1962)
58. LEE, L.: Mechanisms Involved in the Production of the Generalized Schwartzman Reaction in: Bacterial Endotoxins, Proc. Symp. Inst. Microbiol. Rutgers Univ.; 1964, p. 648
59. LE QUIRE, V.S., HUTCHERSON, J.D., HAMILTON, R.L., GRAY, M.E.: The Effects of bacterial endotoxin on lipid metabolism. I. Responses of the serum lipides of rabbits to single and repeated injections of Shear's polysaccharide. J. Exp. Med. 110, 293 (1959)

60. LÜSCHER, E.F.: Physiologie und Pathologie der Thrombozyten
Schweiz. Med. Wschr. 94, 1701 (1964)
61. MAMMEN, E.F.: Biochemie und Aktivierung des Prothrombin in:
Verhandl. Dtsch. Arbeitsgemeinschaft. Blutgerinnungsforschg. 10. Tagg.,
Würzburg 1966; Schattauer Verl. 1968; Ed.: H. Schröer
62. MARCUS, A.J., ULLMANN, H.L., SAFIER, L.B., BALLARD, H.S.: Platelet
Phosphatides. Their Fatty Acid and Aldehyde Composition and Acti-
vity in Different Clotting Systems. J. Clin. Invest. 41, 2188 (1962)
63. MARCUS, A.J., ULLMANN, H.L., BALLARD, H.S.: Human Platelet Thrombo-
plastic Factors. Fed. Proc. (Abstr.) 21/1, 58 (1962)
64. McKAY, D.G., SHAPIRO, S.S.: Alterations in the Blood Coagulation
System induced by Bacterial Endotoxin. I. In vivo (Generalized
Shwartzman Reaction) J. Exp. Med. 107, 353 (1958)
65. McKAY, D.G., SHAPIRO, S.S.: Alterations in the Blood Coagulation
System induced by Bacterial Endotoxin. II. In vitro.
J. Exp. Med. 107, 369 (1958)
66. McKAY, D.G., WONG, T., GALTON, M.: Effect of Pregnancy on the Disseminated
Thrombosis caused by Bacterial Endotoxin. Fed. Proc. 19/1, 246 (1960)
67. McKAY, D.G., WONG, T.: Studies of the Generalized Shwartzman Reac-
tion Produced by Diet. I. Pathology J. Exp. Med. 115, 1117 (1962)
68. McKAY, D.G.: Disseminated Intravascular Coagulation. An Interme-
diary Mechanism of Disease.
P.B. Hoeber, New York, N.Y., 1964
69. McKAY, D.G., MÜLLER-BERGHHAUS, G.: Therapeutic Implications of Disse-
minated Intravascular Coagulation Amer. J. Cardiol. 20, 392 (1967)
70. MERSKEY, C., WOHL, H., OKA, M.: Effect of atherogenic diet on blood
coagulation and fibrinolysis in the rat
Fed. Proc. 21, 58 (1962)
71. MÜLLER-BERGHHAUS, G.: Inaugural-Dissertation, Heidelberg, 1963
72. MÜLLER-BERGHHAUS, G., LASCH, H.G.: Untersuchungen über Gefäß- und
Gerinnungsfaktoren beim SSP Thromb. Diathes. haemorrh. 9, 335 (1963)
73. MÜLLER-BERGHHAUS, G., HUTH, K., KRECKE, H.-J., LASCH, H.G.: Blutlipide
und intravasale Gerinnung in der Pathogenese des Sanarelli-
Shwartzman-Phänomens. Schweiz. Med. Wschr. 94, 1519 (1964)
74. MÜLLER-BERGHHAUS, G., GOLDFINGER, D., MARGARETTEN, W., McKAY, D.G.:
Platelet Factor 3 and the Generalized Shwartzman Reaction
Thromb. Diathes. haemorrh. 18, 726 (1967)

75. NAIMI, S., GOLDSTEIN, R., NOTHMAN, M.M., WILGRAM, G.F., PROGER, S.:
Cardiovascular Lesions and Changes in Blood Coagulation and
Fibrinolysis Associated with Diet-Induced Lipemia in the Rat.
J.Clin.Invest. 41, 1708 (1962)
76. NEMERSON, Y.: The Phospholipid Requirement of Tissue Factor in
Blood Coagulation *J.Clin.Invest.* 47, 72 (1968)
77. O'BRIEN, J.R.: The Effect of Some Fatty Acids and Phospholipids
on Blood Coagulation. *Brit.J.Exp.Path.* 38, 529 (1957)
78. PALMERIO, L., MING, S.C., FRANK, E., FINE, J.: The Role of the Sympa-
thetic Nervous System in the Generalized Shwartzman Reaction
J.Exp.Med. 115, 609 (1962)
79. PAPAHAJDOPOULOS, D., HANAHAN, D.J.: Observation on the interaction
of phospholipids and certain clotting factors in prothrombin
activator formation. *Biochim.Biophys.Acta* 90, 436 (1964)
80. PAPPENHAGEN, A.R., KOPPEL, J.L., OLWIN, J.H.: Observations on the in
vitro Effects of Chylomicra, Low Density Lipoproteins and
Phospholipids on Human Plasma Euglobulin Lysis.
Thromb.Diathes.haemorrh. 9, 164 (1963)
81. PERLICK, E.: Hämorrhagische Diathesen VEB Thieme Verl., Leipzig 1962
82. REAM, V.J., DAYKIN, D., GUREWICH, V., WESSLER, S.: The aggregation
of human platelets by bacterial endotoxin.
J.Lab.Clin.Med. 66, 245 (1965)
83. RENAUD, S.: Anticoagulants in the Prevention of Endotoxin-In-
duced Phlebothrombosis in the Rat.
J.Lab.Clin.Med. 66, 253 (1965)
84. RIGGI, S.J., DILUZIO, N.R.: Removal of Chylomicra and Fat Emulsions
by the Reticulo-Endothelial System (RES): A new Functional
Test for RE Activity *Fed.Proc.(Abstr.)* 21/1, 279 (1962)
85. RODRIGUEZ-ERDMANN, F.: Über eine einfache Methode zur wieder-
holten Blutgewinnung beim Kaninchen.
Pflüger's Arch.ges.Physiol. 269, 306 (1959)
86. RODRIGUEZ-ERDMANN, F.: Studies on the pathogenesis of the gene-
ralized Shwartzman reaction. III. Trigger mechanism for the
activation of the prothrombin molecule.
Thromb.Diathes.haemorrh. 12, 471 (1964)
87. RODRIGUEZ-ERDMANN, F.: Intravascular Activation of the Clotting
System with Phospholipids Production of the Generalized
Shwartzman Reaction with Platelet Factor 3 *Blood* 26, 541 (1965)
88. ROLFFS, J.: persönliche Mitteilung
89. SANARELLI, G.: De la Pathogénie du Choléra. (Neuvième mémoire). Le
Choléra expérimental. *Ann.Inst.Pasteur* 38, 11 (1924)

90. SANDRITTER, W., LASCH, H. G.: Pathologic Aspects of Shock
Med. Achiev. exp. Path. 3, 86 (1967)
91. SANFORD, J. P., BARNETT, J. A., GOTT, C.: A Mechanism of the Glycogenolytic Action of Bacterial Endotoxin J. Exp. Med. 112, 97 (1960)
92. SBARRA, A. J., KARNOVSKY, M. L.: The Biochemical Basis of Phagocytosis. II. Incorporation of C¹⁴-Labeled Building Blocks into Lipid, Protein, and Glycogen of Leukocytes During Phagocytosis. J. Biol. Chem. 235, 2244 (1960)
93. SCHUBERT, G. E., KRÜGER, G. A.: Morphologische Befunde nach parenteraler Zufuhr feintropfiger Fette-mulsionen. Zschr. ges. exp. Med. 135, 505 (1962)
94. SCHULTZE, H. E., SCHWICK, G.: Die klinische Bedeutung der differenzierten Bestimmung von Prothrombin und Acceleratoren der Blutgerinnung. Medizinische 1354+1386 (1953)
95. SCHULZ, H., WEDELL, J.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Frage der Fettphagozytose und des Fetttransports durch Thrombozyten. Klin. Wschr. 40, 1114 (1962)
96. SCHULZ, H.: Thrombocyten und Thrombosen im elektronenmikroskopischen Bild. Springer Verlg., Berlin/Heidelberg/New York 1968
97. SEEGER, W. H., COLE, E. R., AOKI, N., OLIVEIRA, A.: Fundamental Function of Ac-Globulin and Lipid in Clotting. Nature 200, 1014 (1963)
98. SELYE, H., NIELSEN, K., TUCHWEBER, B.: An Experimental Obliterating Thromboangiitis Limited to the Posterior Part of the Body. Thromb. Diathes. haemorrh. 14, 184 (1965)
99. SELYE, H.: Thrombohemorrhagic phenomena Ch. C. Thomas Publ., Springfield 1966
100. SHEARN, M. A., GOUSIOS, A.: Effect of intravenous fat emulsions on human blood viscosity Arch. Intern. Med. 106, 619 (1960)
101. SHEEHY, T. W., EICHELBERGER, J. W.: Alimentary Lipemia and the Coagulability of Blood Circulation 17, 927 (1958)
102. SLOTTA, K. H.: Phospholipids in Blood Coagulation Fed. Proc. 19/1, 59 (1960)
103. SPAET, T. H., HOROWITZ, H. J., ZUCKER-FRANKLIN, D., CINTRON, J., BIEZENSKI, J. J.: Reticuloendothelial clearance of blood thromboplastin by rats. Blood 17, 196 (1961)
104. SPINK, W. W., VICK, J.: A Labile Serum Factor in Experimental Endotoxin Shock: Cross-Transfusion Studies in Dogs. J. Exp. Med. 114, 501 (1961)

105. STOCK, K., WESTERMANN, E.: Über die Bedeutung des Noradrenalinhaltendes im Fettgewebe für die Mobilisierung unveresterter Fettsäuren. *Arch.exp.Path.Pharmac.* 251, 465 (1965)
106. THOMAS, L., GOOD, R. A.: Studies on the Generalized Shwartzman Reaction. I. *J.Exp.Med.* 96, 605 (1952)
107. WEBER, E., MALESSA, S., LASCH, H. G.: Veränderungen der freien Thrombozytenukleotide beim SSP Thromb.Diathes.haemorrh. 9, 364 (1962)
108. WEDELL, J., SCHULZ, H.: Über Fettphagozytose der Thrombozyten des Menschen. *Klin.Wschr.* 41, 343 (1963)
109. WEIL, M. H.: The Animal Model and the Human Patient in Bacterial Shock. in: *Bacterial Endotoxins, Proc.Symp.Inst.Microbiol.Rutgers Univ.*, 1964, p.187; Ed.: M.Landy, W.Braun
110. WEISSMANN, G., THOMAS, L.: On a Mechanism of Tissue Damage by Bacterial Endotoxins in: *Bacterial Endotoxins, Proc.Symp.Inst.Microbiol.Rutgers Univ.*, 1964, p.602; Ed.: M.Landy, W.Braun
111. WISNITZER, T., BETTER, N., RACHLIN, W., ATKINS, N., FRANK, E. D., FINE, J.: In vivo Detoxification of Endotoxin by the Reticulo-Endothelial System. *J.Exp.Med.* 112, 1157 (1960)
112. WITTE, S., BRESSEL, D., SCHLICKER, K. T., SCHON, H.: Über den Einfluß eines intravenös injizierbaren Fettpräparates auf die Blutgerinnung. *Klin.Wschr.* 40, 459 (1962)
113. WOODS, M., LANDY, M., BURK, D., HOWARD, I.: Effects of Endotoxin on Cellular Metabolism in: *Bacterial Endotoxins, Proc.Symp.Inst.Microbiol.Rutgers Univ.*, 1964, p.160; Ed.: M.Landy, W.Braun
114. ZILVERSMIT, D. B., DAVIS, A. K.: Microdetermination of Plasma Phospholipids by Trichloroacetic Acid Precipitation. *J.Lab.Clin.Med.* 35, 155 (1950)
115. ZLATKIS, A., ZAK, B., BOYLE, A. J.: A new method for the direct determination of serum cholesterol *J.Lab.Clin.Med.* 41, 486 (1953)
116. ZÖLLNER, N., GLUNZ, K., HEUCKENKAMP, P.-W.: Nil nocere! "Overloading Syndrome" nach perenteraler Ernährung mit einer Fetteinulsion. *Münch.Med.Wschr.* 109, 795 (1967)
117. ZWEIFACH, B. W.: Vascular Effects of Bacterial Endotoxin in: *Bacterial Endotoxins, Proc.Symp.Inst.Microbiol., Rutgers Univ.* 1964, p.110; Ed.: M.Landy, W.Braun
118. ZWEIFACH, B. W., JANOFF, A.: Bacterial Endotoxemia *Ann.Rev.Med.* 16, 201 (1965)

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr.H.G.LASCH für die freundliche Überlassung des Themas meiner Dissertation und für fortwährende-fachliche und menschliche-Anregungen danken.

Herzlich bedankt sei Priv.-Doz.Dr.K.HUTH,der mir durch wertvolle Anregungen,wichtige Diskussionen und hilfreiche Unterstützung die Durchführung der Arbeit erleichtert hat.

Herrn Prof.Dr.G.SCHETTLER sei gedankt,daß er mir die Möglichkeit gab,an der Medizinischen Universitätsklinik Heidelberg experimentell zu arbeiten.

Herrn Dr.K.KNORPP möchte ich für seine tatkräftige Unterstützung meinen verbindlichsten Dank sagen.

LEBENS LAUF :

Am 8. Juni 1942 wurde ich, Wolfgang Schoenborn, als Sohn des wissenschaftlichen Assistenten Dr. Hans-Joachim Schoenborn und seiner Ehefrau Ruth Schoenborn, geb. Jung in Remscheid geboren. Mein Vater ist 1945 gefallen.

Ich wurde 1948 in die Volksschule in Remscheid eingeschult. 1952 wechselte ich zum Ernst-Moritz-Arndt-Gymnasium in Remscheid über, wo ich am 18. Februar 1961 die Reifeprüfung bestand.

Im Sommersemester 1961 immatrikulierte ich mich an der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn. Dort legte ich im März 1962 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und im August 1963 die ärztliche Vorprüfung ab.

Ab Wintersemester 1963/64 studierte ich an der Ruprecht-Karl-Universität in Heidelberg und begann dort im Wintersemester 1963/64 die tierexperimentellen Versuche an der Medizinischen Klinik. Sie wurden im Sommersemester 1965 abgeschlossen. Im Wintersemester 1965/1966 wechselte ich zur Justus-Liebig-Universität in Gießen, wo ich am 6. Februar 1967 die ärztliche Prüfung ablegte.

An der Medizinischen Universitätsklinik Gießen habe ich von April 1967 bis Oktober 1967 gearbeitet. Von November 1967 bis Februar 1968 war ich an der Chirurgischen Universitätsklinik in Gießen tätig. Während meiner gynäkologischen Medizinalassistentenzeit habe ich von Mai 1968 bis zum September 1968 an der Universitätsfrauenklinik in Gießen gearbeitet. Seit Oktober 1968 bin ich am Institut für Humangenetik der Universität Gießen tätig und beschäftige mich mit der Genetik der Hyperlipidämien.

